

Actualités et innovations en cancérologie des voies aéro-digestives supérieures

RAPPORT DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ORL ET DE CHIRURGIE CERVICO-FACIALE

2015

Jean Lacau St Guily, Émile Reyt

Avec la collaboration de

J. Abecassis, S. Albert, I. Atallah, E. Babin, C. Badoual, S. Balogova, B. Barry, B. Baujat, A. Beby-Defaux, C. Bertolus, F. Bidault, D. Blanchard, A. Bozec, D. Bresson, L. Brugel, C. Cartier, P. Céruse, B. Chibaudel, J.-L. Coll, J.-O. Combes, A. Coutsidis, Y. Costes, V. Dalstein, O. Dassonville, G. de Bonnecaze, O. de Crouy Chanel, D. de Raucourt, D. de Verbizier, M. Demattei, G. Dolivet, X. Dufour, F. Elben, G. Espinasse, F. Espitalier, C. Even, N. Fakhry, J. Fayette, J.-P. Foy, S. Franconchi, S. Frowlich, B. Gachot, R. Garrel, M. Gavid, S. Hans, K. Hébérlema, P. Herman, N. Heuße, V. Huchet, F. Huguet, A. Hurbin, A. Jacob, P. Jallon, F. Janot, F. Jegoux, A. Jung, R. Kania, A. Karkas, K. Kerrou, J. Lacau St Guily, R. Lacave, M. Laurent, M. Lavensanne, M. Le Baic'h, L. Le Taillandier de Gabory, C. Le Tourneau, M. Lefevre, M.Y. Louis, M. Makeieff, O. Malard, J.-P. Marguinaud, S. Meignan, L. Michaud, H. Mirghani, F. Montravers, S. Morinière, F. Mouawad, V. Nataf, N. Nieto, J. Ohnona, E. Paillaud, L. Perrinel, S. Péré, B. Phulpin, G. Poissonnet, J.-M. Prades, J.-L. Prétet, F. Projetti, J.-P. Rame, N. Rasseguier, E. Reyt, C.A. Righini, J.-C. Riss, P. Saintigny, J. Santini, P. Schultz, F. Scotté, P. Senesse, P. Soussan, J.-N. Talbot, E. Tartour, J. Thariat, I. Troussier, S. Vergez, B. Verillaud, R. Wasylyk



Actualités et innovations en cancérologie des voies aéro-digestives supérieures

Rapport 2015 de la Société Française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale

Chez le même éditeur

Dans la même collection

La douleur en ORL, sous la direction de J.-M. Prades, Rapport 2014 de la Société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, 2014, 240 pages.

Audiométrie de l'enfant et de l'adulte, Sous la direction de F. Sterkers-Artières et C. Vincent, Rapport 2014 de la Société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, 2014, 176, pages.

Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL, sous la direction de F. Chabolle, Rapport 2013 de la Société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, 2013, 208 pages.

Autres ouvrages :

Audiologie pratique – Audiométrie, 3e édition, par F. Legent, P. Bordure, C. Calais, O. Malard, A. Chays, J. Roland, S. Garnier, X. Debruille, 2012, 308 pages.

L'anatomie en orthophonie – Parole, déglutition et audition, 2e édition, par D.H. McFarland, 2009, 280 pages.

Les surdités de l'enfant, par M. Mondain, V. Brun, 2009, 96 pages.

Le développement de l'enfant, 5e édition, par A. de Broca, Collection Abrégés, 2012, 312 pages.

Orthophonie et surdité – Communiquer, comprendre, parler, par A. Dumont, 2008, 256 pages.

La voie : T1, Anatomie et physiologie des organes de la voix et de la parole, 4e édition, par F. Le Huche, A. Allali, Collection Phoniatrie, 2010, 216 pages

La voie : T2, Pathologies vocales d'origine fonctionnelle, 2e édition, par F. Le Huche, A. Allali, Collection Phoniatrie, 2010, 168 pages

La voie : T3, Pathologies vocales d'origine organique, 2e édition, par F. Le Huche, A. Allali, Collection Phoniatrie, 2010, 192 pages

Imagerie pratique en ORL, par E.A. Dunnebier, E. Beek, F. Pameijer, N. Martin-Duverneuil, Collection Imagerie médicale – Pratique, 2012, 360 pages.

Imagerie en ORL, par F. Dubrulle, N. Martin-Duverneuil, G. Moulin, A. Varoquaux, Collection Imagerie médicale – diagnostic, 2010, 472 pages.

ORL – Stomatologie, par B. Théoleyre, Cahiers des ECN, 2009, 238 pages.

Actualités et innovations en cancérologie des voies aéro-digestives supérieures

Rapport 2015 de la Société Française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale



Jean Lacau St Guily

Service ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, Hôpital Tenon, Paris

Émile Reyt

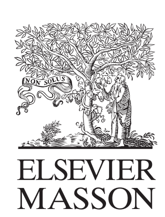
Service ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, CHU Michallon, Grenoble

Avec la collaboration de :

J. Abecassis, S. Albert, I. Atallah, E. Babin, C. Badoual, S. Balogova, B. Barry, B. Baujat, A. Beby-Defaux, C. Bertolus, F. Bidault, D. Blanchard, A. Bozec, D. Bresson, L. Brugel, C. Cartier, P. Céruse, B. Chibaudel, J.-L. Coll, J.-D. Combes, A. Cosmidis, V. Costes, V. Dalstein, O. Dassonville, G. de Bonnecaze, O. de Crouy Chanel, D. de Raucourt, D. de Verbizier, M. Dematteis, G. Dolivet, X. Dufour, F. Ellien, G. Espinasse, F. Espitalier, C. Even, N. Fakhry, J. Fayette, J.-P. Foy, S. Franceschi, S. Froelich, B. Gachot, R. Garrel, M. Gavid, S. Hans, X. Hébuterne, P. Herman, N. Heutte, V. Huchet, F. Huguet, A. Hurbin, A. Jacob, P. Jallon, F. Janot, F. Jegoux, A. Jung, R. Kania, A. Karkas, K. Kerrou, J. Lacau St Guily, R. Lacave, M. Laurent, M. Laversanne, M. Le Balc'h, L. Le Taillandier de Gabory, C. Le Tourneau, M. Lefevre, M.Y. Louis, M. Makeieff, O. Malard, J.-P. Margainaud, S. Meignan, L. Michaud, H. Mirghani, F. Montravers, S. Morinière, F. Mouawad, V. Nataf, N. Nieto, J. Ohnona, E. Paillaud, L. Pennel, S. Périé, B. Phulpin, G. Poissonnet, J.-M. Prades, J.-L. Prétet, F. Projetti, J.-P. Rame, N. Resseguier, E. Reyt, C.A. Righini, J.-C. Riss, P. Saintigny, J. Santini, P. Schultz, F. Scotté, P. Senesse, P. Soussan, J.-N. Talbot, E. Tartour, J. Thariat, I. Troussier, S. Vergez, B. Verillaud, B. Wasylyk

Sophie Tronche et Vincent Couloigner

Commission Expertise et Évaluation de la SFORL



ELSEVIER
MASSON



Dessins de Carole Fumat

ISBN : 978-2-294-74985-8
e-ISBN : 978-2-294-75043-4

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux CEDEX
www.elsevier-masson.fr

Contributeurs

Coordonnateurs

Couloigner V., Société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Paris.
Tronche S., Commission Expertise et évaluation de la SFORL.

Auteurs

Abecassis J., Laboratoire de Biologie Tumorale, EA3430 de l'Université de Strasbourg, Centre de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss, Strasbourg.
Albert S., Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Bichat, GHU Paris Nord-Val de Seine, 75018 Paris. Université Paris Diderot, PRES Sorbonne Paris Cité.
Atallah I., Clinique Universitaire ORL, CHU de Grenoble, 38330 Saint-Ismier; INSERM/UJF U823, Grenoble; Université Joseph Fourrier, Grenoble.
Babin E., Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, U1086 Inserm « Cancers et prévention », CHU et Faculté de Médecin de Caen.
Badoual C., Service d'anatomie pathologique, Hôpital Européen George Pompidou, APHP, Paris.
Balogova S., Service de médecine nucléaire, Hôpital Tenon, APHP, Paris et Université Pierre et Marie Curie, Paris.
Barry B., Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Bichat, GHU Paris Nord-Val de Seine.
Baujat B., Service ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Tenon, APHP Paris et Université Paris VI.
Beby-Defaux A., Université de Poitiers, Equipe Emergente 2RCT « Récepteurs, Régulations, Cellules Tumorales », Poitiers; Unité de Virologie, CHU Poitiers.
Bertolus C., Service de chirurgie maxillo-faciale, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP Paris; Université Pierre et Marie Curie Paris VI.
Bidault F., Service d'imagerie diagnostique, Institut Gustave Roussy, Villejuif.
Blanchard D., Service de chirurgie ORL et cervico-faciale, Centre François Baclesse, Caen.
Bozec A., Service de chirurgie ORL et cervico-faciale, Institut universitaire de la Face et du cou, Nice.
Bresson D., Service de neurochirurgie, Hôpital Lariboisière, APHP Paris.
Brugel L., CHI de Créteil, Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, Créteil.
Cartier C., Département ORL, CCF, CMF et stomatologie, Hôpital Gui de Chauliac, CHU Montpellier.
Céruse P., Service d'ORL et de CCF Groupement Hospitalier Lyon-Nord, Hospices Civils de Lyon.
Chibaudel B., Service d'oncologie médicale & Laboratoire de recherche pré-clinique et translationnelle, Institut Hospitalier Franco-Britannique, Levallois-Perret.
Coll J.-L., INSERM/UJF U823, Grenoble; Université Joseph Fourrier, Grenoble.
Combes J.-D., Centre international de Recherche sur le Cancer, Lyon.
Cosmidis A., Service d'ORL et de CCF Groupement Hospitalier Lyon-Nord, Hospices Civils de Lyon.
Costes V., Département d'anatomopathologie et biologie moléculaire des cancers Hôpital Gui de Chauliac, CHU Montpellier.
Dalstein V., INSERM, UMR-S 903, Faculté de Médecine, Université de Reims Champagne-Ardenne, SFR CAP-Santé FED4231, Reims; CHU Reims, Laboratoire d'Histologie, Cytologie et Biologie Cellulaire, Reims.
Dassonville O., Institut universitaire de la Face et du cou, Nice.
de Bonnecaze G., Service ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU Rangueil-Larrey, Toulouse.
de Crouy Chanel O., Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Tenon, APHP, Paris; Université Pierre et Marie Curie Paris VI.
de Raucourt D., Centre François Baclesse, Caen.
de Verbizier D., Département de Médecine Nucléaire, Hôpital Gui de Chauliac, CHU Montpellier.
Dematteis M., Clinique d'addictologie, CHU de Grenoble, 38330 Saint-Ismier. Faculté de Médecine de Grenoble,

Université Joseph Fourier, HP2 INSERM U1042, Université de Grenoble.
Dolivet G., Département de chirurgie, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy.
Dufour X., Service d'ORL, de chirurgie cervico-maxillofaciale et d'audiophonologie, CHU de Poitiers.
Ellien F., Psychologue, Directrice du réseau de Soins Palliatifs Essonne Sud (SPES), présidente de la RESPALIF.
Espinasse G., Service ORL CCF, CHU Rangueil-Larrey, Toulouse ; Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopôle.
Espitalier F., Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU Nantes.
Even C., Département de cancérologie cervico-faciale, Institut Gustave Roussy, Villejuif.
Fakhry N., Service ORL et chirurgie cervico-faciale, CHU la Timone, Marseille.
Fayette J., Service d'oncologie médicale, Centre Léon Bérard, Lyon.
Foy J.-P., Service de chirurgie maxillo-faciale, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP Paris.
Franceschi S., Centre international de Recherche sur le Cancer, Lyon.
Froelich S., Service neurochirurgie, Hôpital Lariboisière, APHP Paris.
Gachot B., Département des soins aigus, pathologie infectieuse, Institut Gustave Roussy, Villejuif.
Garrel R., Département ORL, CCF, CMF et stomatologie, Hôpital Gui de Chauliac, CHU Montpellier.
Gavid M., Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU Nord-Saint-Étienne.
Hans S., Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP Paris.
Hébuterne X., Service Gastro-entérologie et Nutrition, Hôpital de l'Archet 2, CHU de Nice.
Herman P., Service ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Lariboisière, APHP Paris.
Heutte N., Cancer et prévention U1086 INSERM, Université de Caen Basse Normandie, Centre François Baclesse, Caen.
Huchet V., Service de médecine nucléaire, Hôpital Tenon, APHP, Paris.
Huguet F., Service oncoradiothérapie, Hôpital Tenon, APHP, Paris.
Hurbin A., INSERM/UJF U823, Grenoble ; Université Joseph Fourrier, Grenoble.
Jacob A., Président du réseau de Soins Palliatifs Essonne Sud (SPES)
Jallon P., Médecin généraliste, Meylan.
Janot F., Département de cancérologie cervico-faciale, Institut Gustave Roussy, Villejuif.
Jegoux F., Service ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Pontchaillou, Rennes.
Jung A., Laboratoire de Biologie Tumorale, EA3430 de l'Université de Strasbourg, Centre de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss, Strasbourg.
Kania R., Service ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Lariboisière, APHP Paris.
Karkas A., Service ORL et chirurgie cervico-faciale et plastique, CHU de Saint-Etienne, Saint-Priest-en-Jarez.
Kerrou K., Service de médecine nucléaire, Hôpital Tenon, APHP, Paris.
Lacau St Guily J., Service ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Tenon, APHP, Paris ; Université Pierre et Marie Curie Paris VI.
Lacave R., Unité de Génomique des Tumeurs Solides, Hôpitaux Universitaires Paris Est-APHP et Groupe de Recherche Clinique 10-Université Pierre et Marie Curie, Paris
Laurent M., Département de médecine interne et gériatrie, unité de coordination onco-gériatrique, Hôpital Henri-Mondor, Créteil ; Université Paris Est Créteil (UPEC), LIC EA 4393, Créteil.
Laversanne M., Centre international de Recherche sur le Cancer, Lyon.
Le Balc'h M., Département ORL, CCF, CMF et stomatologie, Hôpital Gui de Chauliac, CHU Montpellier.
Le Taillandier de Gabory L., Service d'ORL, chirurgie cervico-faciale et pédiatrique, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, centre F-X Michelet, Bordeaux.
Le Tourneau C., Département d'oncologie médicale, Institut Curie, Paris & Saint-Cloud ; INSERM U900, Institut Curie, Paris.
Lefevre M., Service d'anatomie pathologique, Hôpital Tenon, APHP, Paris.
Louis M.Y., Service de chirurgie ORL et cervico-faciale, Centre François Baclesse, Caen.
Makeieff M., Service ORL Chirurgie Cervico-Faciale, Hôpital Robert Debré, CHU Reims.
Malard O., Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU Nantes.
Margainaud J.-P., Département de cancérologie cervico-faciale, odontologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif.
Meignan S., Unité de pharmacologie antitumorale - INSERM U908, Centre Oscar Lambret, Lille.
Michaud L., Service de médecine nucléaire, Hôpital Tenon, APHP, Paris.
Mirghani H., Département de cancérologie cervico-faciale, Institut Gustave Roussy, Villejuif.
Montravers F., Service de médecine nucléaire, Hôpital Tenon, APHP, Paris.
Morinière S., Service ORL et Chirurgie cervico-faciale, Hôpital Bretonneau, CHU de Tours.

Mouawad F., Clinique d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHRU de Lille.

Nataf V., Service de radiopharmacie, Hôpital Tenon, APHP, Paris.

Nieto N., Département ORL, CCF, CMF et stomatologie, Hôpital Gui de Chauliac, CHU Montpellier.

Ohnona J., Service de médecine nucléaire, Hôpital Tenon, APHP, Paris.

Paillaud E., Département de médecine interne et gériatrie, Unité de Coordination Onco-Gériatrique, hôpital Henri-Mondor, Créteil ; Université Paris Est Créteil (UPEC), LIC EA 4393, Créteil.

Pennel L., Clinique d'addictologie, CHU de Grenoble, 38330 Saint-Ismier. Faculté de Médecine de Grenoble, Université Joseph Fourier.

Périé S., Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Tenon, APHP, Paris ; Université Pierre et Marie Curie Paris VI.

Phulpin B., Faculté d'Odontologie de Nancy, praticien de CLCC, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy.

Poissonnet G., Institut universitaire de la Face et du cou, Nice.

Prades J.-M., Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU Nord-Saint-Étienne.

Prétet J.-L., Université Franche-Comté, EA 3181, FED4234, LabEx LipSTIC ANR-11-LABX-0021, CIC-BT 506, Besançon ; CHRU Besancon.

Projetti F., Anatomopathologie, Institut Universitaire du Cancer, Cancéropôle, Toulouse.

Rame J.-P., Service de chirurgie ORL et cervico-faciale, Centre François Baclesse, Caen.

Resseguier N., (Centre de coordination en Cancérologie (3C), CHU la Timone, Marseille.

Reyt E., Service ORL, CHU Michallon, Grenoble ; Université Joseph Fourrier.

Righini C.A., Clinique universitaire ORL, pôle TCCR, CHU Grenoble ; INSERM UJF U823, Grenoble ; Université Joseph Fourrier, Grenoble.

Riss J.-C., Institut universitaire de la Face et du cou, Nice.

Saintigny P., Service d'oncologie, Centre Léon Bérard, Lyon.

Santini J., Département de chirurgie, Institut universitaire de la Face et du cou, Nice.

Schultz P., Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg.

Scotté F., Service d'oncologie médicale et unité fonctionnelle de soins oncologiques de support, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP Paris.

Senesse P., CRLCC Val d'Aurelle, parc Euromédecine, Montpellier.

Soussan P., INSERM, U845, Faculté de Médecine, Université de Paris Descartes, Paris ; Service de virologie, Hôpital Tenon, APHP Paris.

Talbot J.-N., Service de médecine nucléaire, Hôpital Tenon, APHP, Paris ; Université Pierre et Marie Curie Paris VI.

Tartour E., Service d'immunologie biologique, Hôpital Européen George Pompidou, APHP, Paris ; INSERM U970. PARCC, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité.

Thariat J., Département d'oncologie radiothérapie, Centre Antoine Lacassagne – Université Nice Sophia-Antipolis, ISBDC CNRS UMR 6543, Nice.

Troussier I., Service d'ondo-radiothérapie, CHU Poitiers.

Vergez S., Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU Rangueil-Larrey, Toulouse ; Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopôle.

Verillaud B., Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Hôpital Lariboisière, APHP Paris.

Wasylyk B., Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire ; Centre National de la Recherche Scientifique, UMR 7104 CNRS-UDS, U946 INSERM ; Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U964 ; Université de Strasbourg, Illkirch-Graffenstaden.

Abréviations

5FU 5 fluorouracile
AAH Allocation Adulte Handicapé
Ac anticorps
ACE antigène carcino-embryonnaire
ACI artère carotide interne
ADC coefficient apparent de diffusion (unité : mm²/s); paramètre calculé à l'aide des séquences IRM dites de diffusion.
ADICAP Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en anatomo-pathologie
ADN acide désoxyribonucléique
ADPA Allocation Départementale Personnalisée d'Autonomie
AFSOS Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support
AG anesthésie générale
AKT protéine kinase spécifique de sérine/thréonine
ALD affection longue durée
AMAP adénopathie cervicale maligne en apparence primitive
AMM autorisation de mise sur le marché
ANSM Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament
AP apex pétreux
ARFI *acoustic radiation force impulse* (technique d'élastographie par ultrasons, échographie)
ARN acide ribonucléique
ASH albumine sérique humaine
ASSIST *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test*
ATK activité tyrosine kinase
ATP adénosine triphosphate
AUDIT *Alcohol Use Disorders Identification Test*
AVC accident vasculaire cérébral
AVS auxiliaire de vie sociale
BDI *Beck Depression Inventory*
BPCO broncho-pneumopathie obstructive
BPI *Brief Pain Inventory*
BSCC *basaloïd squamous cell carcinoma* (carcinome basaloïde squameux)
BSCC carcinome épidermoïde basaloïde
CAGE *Cut-down Annoyed Guilty Eye-opener*
CAM modélisation assistée par ordinateur
CAO conception assistée par ordinateur
CarGOQoL *CareGiver Oncology Quality of Life questionnaire*
CARSAT Caisse d'Assurance Retraite et de Santé au Travail
CC chirurgie conventionnelle
CCAM classification commune des actes médicaux
CCD *charge coupled device*
CD cluster de différenciation
CE carcinome épidermoïde
CER *cranio-endoscopic resection*
CES-D *Centre for Epidemiological Studies Depression scale*
CHEP cricohyoïdoépiglottopexie
CHP cricohyoïdopexie
CI chimiothérapie d'induction
CIM Classification Internationale des Maladies
CLIC Centre Local d'Information et de Coordination
CMB circonférence musculaire brachiale
CNAM Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNO compléments nutritionnels oraux
CNS cavité naso-sinusienne
CO monoxyde de carbone
COP cancer de l'oropharynx
CPP Comité de Protection des Personnes
CQOLC *Caregiver Quality of life Index Cancer*
CRA *Caregiver Reaction Assessment*
CT chimiothérapie
CT-RT chimio-radiothérapie
DAS24 *Derriford Appearance Scale* - 24 items
DAS59 *Derriford Appearance Scale* - 59 items
DATECAN Définition, évaluation et Analyse des critères de survie dans les essais randomisés en CAncérologie

DCC	dossier communiquant en cancérologie
DCE	*dynamic contrast enhanced* (ou imagerie de perfusion)
DECT	*dual-energy computed tomography* (ou scanner double énergie)
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de Soins
DIEP	*Diep Inferior Epigastric Perforator*
DMS	durée moyenne de séjour
DWI	*Diffusion weighted imaging* (ou IRM de diffusion)
EAT-10	*Eating Assessment Tool*
EBV	virus d'Epstein-Barr
EER	*Extended endoscopic resection*
EERTC	*Endoscopic resection with transnasal craniectomy*
EGF	*Epidermal growth factor*
EGFR	récepteur au facteur de croissance épithélial (*epidermal growth factor receptor*)
EI	événement indésirable
EIG	événement indésirable grave
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
EN	échelle numérique
EORTC	European Organisation
EPICES	Évaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé
EPR	*enhanced permeability and retention effect*
EVA	échelle visuelle analogique
Facit-F	*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*
FACT	*Functional Assessment of Cancer Therapy*
Fact-An	*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, for patients with Anemia/Fatigue*
Fact-G	*Functional Assessment of Cancer Therapy* - General
Fact-H&N	*Functional Assessment of Cancer Therapy – Head and Neck*
FAD	flavine adénine dinucléotide
FDA	Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
FDG	fluorodésoxyglucose marqué au fluor18, traceur de l'imagerie TEP
FNASS	Fonds National d'Action Sanitaire et Sociale de Soins Palliatifs
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
FOI	fissure orbitaire inférieure
FOS	fissure orbitaire supérieure
Gamma-GT	gamma- glutamyl-transpeptidases
GERCOR	Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie
GETTEC	Groupe d'Étude des Tumeurs de la Tête et du Cou
GLUT-1	*glucose transporter 1*
GN	grade nutritionnel
GOHAI	*Geriatric Oral Health Assessment Index*
GORTEC	Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou
GS	ganglion sentinelle
HAD	hospitalisation à domicile
HADS	*Hospital Anxiety and Depression Scale*
HAS	Haute Autorité de Santé
HE	hématéine éosine
HER	*Human Epidermal growth factor Receptor family*
HES	hématéine-éosine-safran
HGF	*Hepatocyte growth factor*
HIF-1α	*Hypoxia Inducing Factor*-1α
HN	*Head and Neck*
HP	hydroxylysylpyridilonine
HPV	Human Papilloma Virus
HR	Hazard Ratio
HTA	hypertension artérielle
IC	intervalle de confiance
ICG	vert d'indocyanine
ICGC	*International Cancer Genome Consortium*
IDE	Infirmier(e) Diplômé(e) d'État
IFN	interféron
IGF-1R	*Insulin Growth Factor-1 Receptor*
IHC	immnunohistochimie
Imagerie 3D	imagerie tridimensionnelle
IMC	indice de masse corporelle
IMRT	*Intensity-Modulated Radiation Therapy*
INCa	Institut National du Cancer
IRM	imagerie par résonance magnétique nucléaire
ISH	hybridation in situ
KTP	potassium titanyl phosphate
LO	leucoplasie orale
LOH	perte d'hétérozygotie (*loss of heterozygosity*)
LP	lysylpyridinoline
LP	laryngectomie partielle
LPE	LP par voie externe

LPM	lésion à potentiel malin
LPP	liste des produits et prestations
LT	laryngectomie totale
LT	lymphocytes T
LTL	laryngectomie transorale au laser
MAI	méat acoustique interne
MASC	*Mammary AnalogSecretrory Carcinoma*
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MET	*Mesenchymal Epithelial Transition* (récepteur tyrosine kinase dont le ligand est le HGF)
MFI-20	*Multidimensional Fatigue Inventory*
MG	médecin généraliste
MGEN	Mutuelle Générale de l'Education Nationale
miARN	microARN
MSA	Mutualité Sociale Agricole
mTOR	*mammalian target of rapamycine*
n-BCA	n-Butyl Cyanoacrylate
NADH	nicotinamide adénine dinucléotide
NBI	*narrow band imaging*
NCI	National Cancer Institute
NGS	*next generation sequencing*
NO	monoxyde d'azote
NRP1	neuropiline 1
NRP2	neuropiline 2
NRPs	neuropilines
NUT	*Nuclear Protein in Testis*
OMS	Organisation Mondiale de la Santé (*World Health Organization*: WHO)
ORL	oto-rhino-laryngologie
ORN	ostéoradionécrose
OSNA	*one step nucleic acid amplification*
PAIR	programme d'actions de recherche intégrées
PCR	*polymerase chain reaction*
PDGFR	*platelet-derived growth factor receptor*
PDGFR-α	*platelet-derived growth factor receptor-α*
PDP	perte de poids
PENTOCLO	association pentoxyfilline-tocophérol-clodronate
PF	association cisplatine – 5 fluorouracile
PG-SGA	*Patient-Generated Subjective Global Assessment*
PHRC	programme hospitalier de recherche clinique
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase
PIK3CA	phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase
PP	prothèse phonatoire
PPS	plan personnalisé de soin
PS	*performance status*
PTEN	*phosphatase and tensin homolog*
QCD	Questionnaire Concis sur les Douleurs
QDV	qualité de vie
QLQ	*Quality of Life Questionnaire*
QLQ-C30	*Quality of Life of Cancer patients Core questionnaire*
QLQ-H&N35	module additionnel du questionnaire QLQ-C30 pour l'évaluation de la qualité de vie des patients « Head and Neck Cancer »
QLQ-OH17	module additionnel du questionnaire EORTC QLQ-C30 pour l'évaluation de la santé orale (Oral Health)
RAFT-c(-RGDfK-)4	*regioselectively addressable functionalized template-arginine-glycine-aspartic acid*
RAFT-c[RGD]4	*regioselectively addressable functionalized template-arginine-glycine-aspartic acid*
RAPS4	*Rapid Alcohol Problem Screen 4*
RAPS4-QF	*Rapid Alcohol Problem Screen 4, Quantity and Frequency*
RCMI	radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
RCP	réunion de concertation pluridisciplinaire
REFCOR	réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares
REGF	récepteur à l'*Epidermal Growth Factor*
RGD	séquence tripeptidique (arginine – glycine – acide aspartique)
RP	radiographie pulmonaire
RT	radiothérapie
RT-CT	radiochimiothérapie
RT-PCR	*real time-reverse transcription polymerase chain reaction*
RTCT	radio-chimiothérapie concomitante
RTE	radiothérapie externe
RTK	récepteur tyrosine kinase
SCC	*Squamous Cell Carcinoma* (carcinome squameux)
SEMA	sémaphorine
SF-12	Short Form-12
SF-36	Short Form-36
SFNEP	Société francophone nutrition clinique et métabolisme
SFORL	Société française d'otorhinolaryngologie
SG	survie globale
SIL	lésionsintraépithélialesmalpighiennes/ *Squamous intraepithelial lesions*

SNUC *Sino Nasal Undifferenciated Carcinoma*
SOC *System Organ Class*
SOR Standards, Options et Recommandations
SOS soins oncologiques de support
SPECT CT *single-photon emission computerized tomography, computed tomography* (imagerie nucléaire tomographique couplée au scanner)
SPES soins palliatifs Essonne sud
SSIAD service de soins infirmiers à domicile
SSP survie sans progression
SSR survie sans récidive
SSR soins de suite et de réadaptation
STAT3 *Signal transducer and activator of transcription 3*
SUSAR *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*
TCC thérapie cognitivo-comportementale
TCGA The Cancer Genome Atlas
TDM tomodensitométrie
TEP tomographie d'émission à positons (*positron emission tomography*)
TEP FDG tomographie par émission de positrons au FDG 18
TEP TDM tomographie par émission de positrons couplée à une tomodensitométrie
TEP-IRM tomographie par émission de positons couplée à l'imagerie par résonance magnétique
TEP, TEP-TDM, TEP-scanner tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie
TGF *transforming growth factor*
TISF technicien de l'intervention sociale et familiale
TK thymidine kinase
TKI *Tyrosine Kinase Inhibitor*
TNM *Tumor, Node, metastasis classification*
TNS traitement nicotinique de substitution
TORA transorale robot assisté
TPF association Taxotère - cisplatine - 5 fluorouracile
TPF docetaxel + PF
TSH *Thyroid Stimulating Hormon* (thyréostimuline)
UCNT *Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type*
USCAP *United States and Canadian Academy of Pathology*
UW-QOL *University of Washington Questionnaire*
VADS voies aéro-digestives supérieures (dans ce travail : cavité buccale, oropharynx, larynx et hypopharynx)
VEGF *vascular endothelial growth factor*
VEL voie endoscopique au laser
VPN valeur prédictive négative correspondant à la probabilité de ne pas avoir d'atteinte si le test est négatif = vrai négatif / vrai négatif + faux négatif
YAG yttrium, aluminium grenat

Chapitre 1

Aspects épidémiologiques et environnementaux

PLAN DU CHAPITRE

Actualités et innovations en cancérologie des voies aéro-digestives supérieures

Épidémiologie générale des cancers des voies aéro-digestives supérieures

J.-D. Combes, M. Laversanne, S. Franceschi

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) représentent approximativement 680 000 nouveaux cas et 375 000 décès dans le monde tous les ans [1]. L'incidence des cancers des VADS montre d'importantes variations géographiques, temporelles et dans le sex-ratio [1, 2], qui s'expliquent en grande partie par les variations dans la consommation de tabac et d'alcool [3–5].

Épidémiologie descriptive des cancers des VADS

Les cancers des VADS les plus fréquents sont ceux de la cavité buccale [code CIM–10 C01–06] (approximativement 30 % des cancers des VADS en France), de l'oropharynx [C09–10], de l'hypopharynx [C12–13] et du larynx [C32] (≈ 20 % chacun). Les cancers des glandes salivaires [C07–08], du rhinopharynx [C11], des fosses nasales [C30], des sinus de la face [C31] et autres pharynx [C14] sont relativement rares (au total environ 10 % des cancers des VADS) et peu de données épidémiologiques sont disponibles.

Variations géographiques

La fig. 1.1 montre les taux d'incidence des cancers des VADS dans différentes régions du monde, d'après les données de la base Cancer Incidence in Five Continents Volume X [2]. Globalement, les taux d'incidence les plus élevés des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx sont observés dans certains pays d'Europe (par exemple Slovaquie, Portugal, France et Belgique), d'Asie Sud-Centrale (Inde), d'Amérique du Sud (Brésil) et les taux les plus bas sont observés en Afrique du Nord et en Asie de l'Ouest (Arabie Saoudite et Koweït). Les taux d'incidence des cancers de l'hypopharynx les plus élevés sont observés dans certains pays d'Europe (France, Slovaquie, Portugal, Croatie, Russie et Lituanie), d'Asie Sud-Centrale (Inde), et les plus bas en Asie de l'Ouest. Pour les cancers du larynx, les taux d'incidence les plus élevés sont observés à Cuba et dans certains pays d'Europe du Sud et de l'Est (Portugal, Espagne, Serbie, Croatie et Bulgarie) et les taux les plus bas sont notamment observés en Europe du Nord (Suède et Finlande), en Nouvelle-Zélande et en Asie de l'Ouest. Finalement, les cancers du nasopharynx représentent un cas particulier dans les VADS (cf. paragraphe Épidémiologie étiologique des cancers des VADS), avec des taux d'incidence élevés observés seulement dans certaines régions d'Asie du Sud-Est (Singapour, Malaisie, Chine et Philippines) et d'Afrique du Nord (Algérie).

Variations temporelles

L'étude des variations temporelles est essentielle pour comprendre l'évolution des cancers des VADS et de leurs principaux facteurs de risque (cf. paragraphe Épidémiologie étiologique des cancers des VADS). Une étude récente a évalué les tendances temporelles d'incidence des cancers de l'oropharynx et de la cavité buccale à partir des données d'une sélection de registres de Cancer Incidence in Five Continents de 1983 à 2002 [6]. L'incidence des cancers de la cavité buccale a augmenté chez les hommes au Danemark, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni, au Brésil et en Inde, et chez les femmes au Danemark, en Estonie, en France, en Italie, en Espagne, aux Pays-Bas, en Pologne, en Slovaquie et au Royaume-Uni. En contraste, l'incidence a diminué chez les hommes en Australie, au Canada, aux États-Unis, aux Philippines, en France, en Italie et en Amérique du Sud/Centrale (Colombie, Costa Rica et Équateur), et chez les femmes aux États-Unis, au Canada, aux Philippines et en Inde.

Pour les cancers de l'oropharynx, une augmentation significative de l'incidence a été observée dans les pays développés chez les hommes (États-Unis, Canada, Australie, Japon, Danemark, Pays-Bas, Royaume-Uni, Slovaquie et Brésil), et chez les femmes (Danemark, Estonie, France, Pays-Bas, Pologne, Slovaquie, Suisse et Royaume-Uni). En contraste, une diminution de l'incidence des cancers de l'oropharynx a été observée, chez les hommes en Inde, en France, en Italie, et chez les femmes aux États-Unis, Inde, Philippines, Thaïlande et en Amérique du Sud/Centrale.

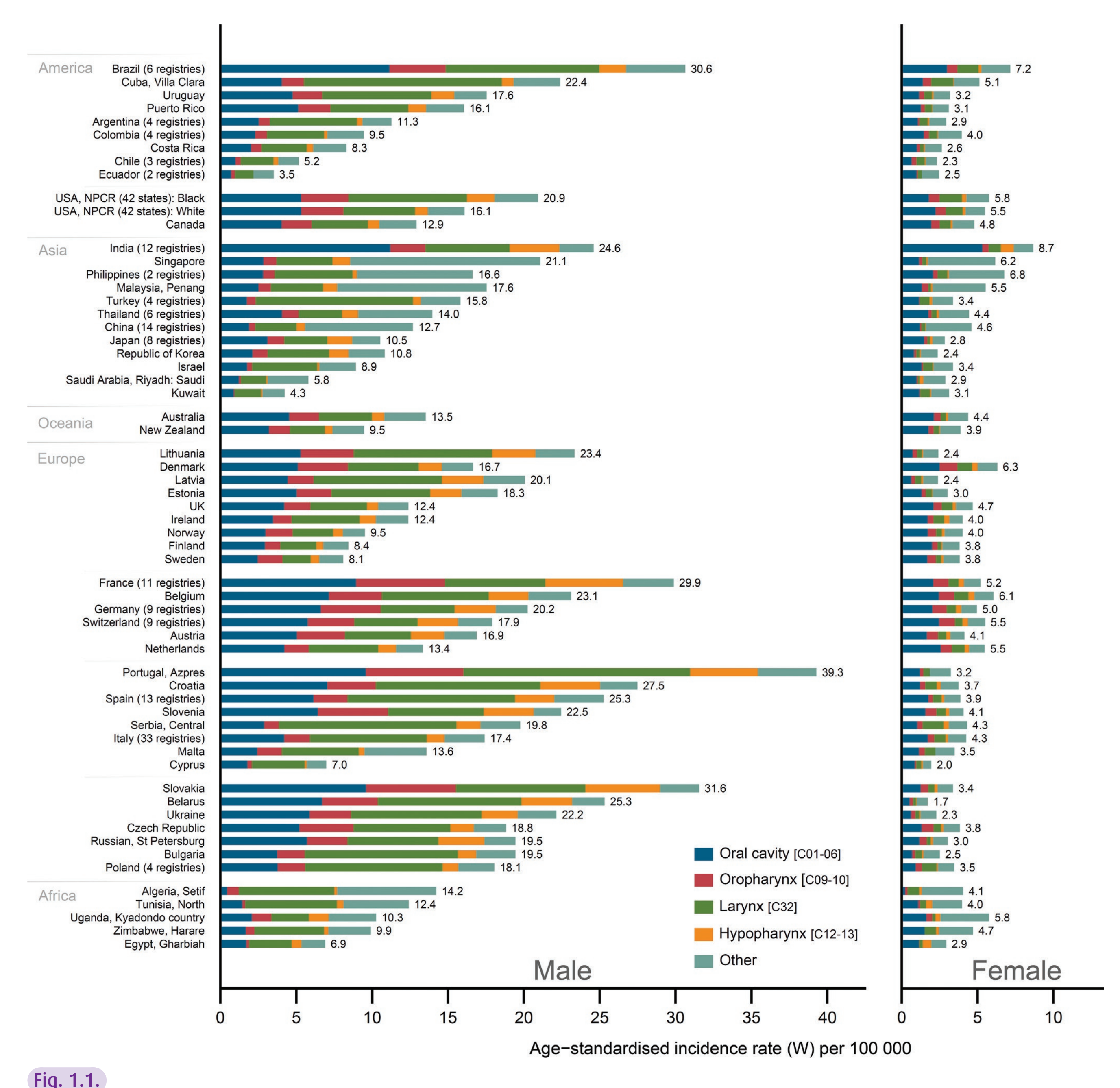


Fig. 1.1.

Incidence des cancers des VADS (C01-14 + C30-32) dans le monde chez les hommes (gauche) et les femmes (droite).
Sélection de pays avec au moins 200 cancers enregistrés entre 2003 et 2007, d'après les données Cancer Incidence in Five Continents Volume X [2]. Pour les pays sans registre national, le nombre de registres régionaux (ou le nom du registre) est mentionné.

Une diminution de l'incidence des cancers du larynx chez les hommes et les femmes a été rapportée au Danemark, en Angleterre et au Pays de Galles [7] et seulement chez les hommes dans plusieurs pays (Norvège, Finlande, France, Pays-Bas, Espagne, République Tchèque et Pologne) [7–10]. L'incidence des cancers du larynx a augmenté chez les femmes surtout en Suède et en Espagne [7, 10]. Les données d'incidence des cancers du larynx d'une sélection de registres montrent également dans d'autres pays une tendance à la diminution chez les hommes et les femmes (États-Unis, Canada, Royaume-Uni, Inde, Japon et Australie), ou seulement chez les hommes (Italie, Espagne et Suède) [11]. En revanche, une tendance à l'augmentation a été observée chez les hommes et les femmes (Norvège et Chine) ou seulement chez les femmes (Suède et Pays-Bas) [11].

Épidémiologie étiologique des cancers des VADS

Le Tableau 1.1 montre les agents qui ont été évalués par le programme des Monographies du CIRC et classés comme cancérogène chez l'homme pour les sites des VADS (sans tenir compte du niveau de risque associé ou la fréquence de l'exposition dans la population). Il existe des différences notables dans les facteurs de risque des cancers des VADS selon les sites anatomiques et les populations considérées. Globalement, les facteurs de risque dominants restent l'exposition au tabac (fumé ou chiqué) et à l'alcool. Dans certaines régions d'Asie du Sud, la chique de feuille de bétel associée au tabac est la cause prédominante des cancers des VADS. Les autres facteurs de risque incluent la consommation de maté, d'aliments salés ou conditionnés, les expositions professionnelles, l'exposition aux radiations, et pour le nasopharynx et l'oropharynx, respectivement l'infection au virus d'Epstein-Barr (EBV) et à l'HPV.

Il a été également montré que, dans les cancers des VADS, l'usage combiné de tabac et d'alcool avait un effet multiplicatif ou, pour la cavité buccale et le pharynx, super-multiplicatif sur l'échelle des odds ratios, établissant ainsi le danger spécifique de la présence combinée des deux comportements [3] (Tableau 1.2). Par ailleurs, la cessation du tabac produit des effets bénéfiques importants sur le risque de cancer des VADS, plus rapidement par exemple que pour le cancer du poumon [12].

Tableau 1.1. Liste des agents classés par les Monographies du CIRC, volumes 1–109, par site de cancer des VADS.
Adapté de IARC Monographs 2014 [26].

Groupes anatomiques	Agents évalués*	
	Preuves suffisantes chez l'homme	Preuves limitées chez l'homme
Cavité buccale	Bétel (avec ou sans tabac) Boissons alcoolisées HPV16 Tabac (fumé ou non fumé)	HPV18
Rhinopharynx	EBV Formaldéhyde Poissons salés (type chinois) Poussière de bois Tabac (fumé)	
Amygdale	HPV16	
Pharynx	Bétel (avec tabac) Boissons alcoolisées HPV16 Tabac (fumé)	Amiante (toutes formes) Maté (boisson, chaude) Procédés d'impression Tabac passif
Larynx	Amiante (toutes formes) Boissons alcoolisées Émanation d'acide (minéraux forts) Tabac (fumé)	Gaz moutarde HPV16 Industrie de production de caoutchouc Maté (boisson, chaude) Tabac passif
Glandes salivaires	Radiations (rayons X et gamma)	Radio-iodines (dont iodine 131)
Fosses nasales et sinus de la face	Composés de nickel Production d'isopropyl Poussière de cuir et bois Radium 226/228 et produits de dégradation Tabac (fumé)	Charpenterie et menuiserie Composés de chromium (IV) Formaldéhyde Industrie textile

Les agents sont classés par ordre alphabétique.
Ce Tableau n'inclut pas les facteurs qui n'ont pas été évalués par les Monographies du CIRC (notamment les caractéristiques génétiques et les facteurs nutritionnels).
Liste mise à jour le 17 février 2014. http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Table4.pdf

Tableau 1.2. Odds ratios et risques attribuables pour les cancers des VADS et paramètres d'interaction multiplicative entre tabac et alcool.
Adapté de Hashibe et al. 2009 [3].

	Cas	n (%)	Témoins	n (%)	OR*	(95 % CI)	PAR†	(95 % CI)
Cavité buccale								
Alcool seul	221	(7,4)	1 587	(9,8)	0,8	(0,6–1,04)	–1,1	(–11,4–3,7)
Tabac seul	191	(6,4)	3 653	(22,6)	1,7	(1,1–2,8)	24,8	(19,6–31,1)
Tabac et alcool	2 354	(78,7)	8 574	(53,1)	4,8	(2,6–8,8)	39,9	(24,9–51,4)
TOTAL	2 992		16 152		Ψ = 3,1	(1,8–5,2)	63,7	(44,7–74,7)
Pharynx								
Alcool seul	247	(6,1)	1 587	(9,8)	1,3	(0,9–1,8)	5,6	(1,9–7,3)
Tabac seul	289	(7,2)	3 653	(22,6)	1,9	(1,4–2,6)	24,3	(19,2–30,7)
Tabac et alcool	3 321	(82,2)	8 574	(53,1)	5,4	(3,2–9,2)	41,6	(25,0–53,7)
TOTAL	4 038		16 152		Ψ = 1,9	(1,4–2,6)	71,5	(57,6–80,2)
Larynx								
Alcool seul	284	(9,6)	1 308	(10,0)	1,2	(0,8–1,9)	2,9	(–0,3–4,4)
Tabac seul	89	(3,0)	3 041	(23,2)	6,8	(4,6–10,0)	52,2	(36,0–77,8)
Tabac et alcool	2 541	(85,9)	6 850	(52,2)	14,2	(8,3–24,5)	33,4	(4,5–52,1)
TOTAL	2 959		13 130		Ψ = 1,6	(0,9–3,1)	88,5	(82,1–92,4)

* OR : odds-ratio ajusté sur l'âge, le sexe, l'éducation, la race/ethnicité et le centre
† PAR : risque attribuable populationnel
$\Psi^{\ddagger}$: paramètre d'interaction multiplicative
Note : Un PAR < 0 ne signifie pas que l'alcool est protecteur, mais suggère que l'effet de l'alcool n'est présent que lorsqu'il est associé au tabac.

Les cancers du rhinopharynx, rares dans les pays occidentaux, représentent un cas particulier, avec des régions endémiques très localisées (notamment Asie du Sud-Est et Maghreb). La distribution géographique et démographique de ces cancers, les tendances temporelles et les motifs observés chez les migrants [13] sont vraisemblablement le reflet de l'interaction entre susceptibilité génétique, facteurs environnementaux, et l'implication de l'EBV dont l'ADN est détecté dans plus de 80 % des cas dans les régions à haute comme à faible incidence [14]. Enfin, l'HPV16 a été classé comme agent cancérogène dans l'oropharynx, et avec un niveau de preuve moindre dans la cavité buccale [15]. Si la grande majorité des cancers de l'oropharynx dans le monde reste attribuable à la consommation de tabac et d'alcool, les cancers de l'oropharynx induits par l'HPV semblent en augmentation dans plusieurs pays, notamment en Amérique du Nord et en Europe du Nord [16, 17]. De plus, la comparaison entre les tendances temporelles d'incidence des cancers de l'oropharynx (dont une proportion substantielle est vraisemblablement causée par l'HPV) et des cancers de la cavité buccale et du poumon (pour lesquels l'implication de l'HPV est minime ou nulle) suggère que l'infection à HPV a contribué à l'augmentation de l'incidence des cancers de l'oropharynx aux États-Unis, en Australie, au Canada, au Danemark, au Japon, en Slovaquie et au Royaume-Uni chez les hommes, et au Danemark chez les femmes (cf. supra Variations temporelles) [6].

Épidémiologie générale des cancers des VADS en France

Chaque année, en France métropolitaine, 11 000 nouveaux cas de cancers des VADS sont diagnostiqués chez les hommes et 3 700 chez les femmes, et environ 5 000 personnes en meurent [1]. Les estimations issues des données des registres français montrent ces dernières décennies une très forte diminution de l'incidence des cancers des VADS chez les hommes (38,2 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 contre 21,8 cas en 2005), en contraste avec une augmentation significative chez les femmes (3,5 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 contre 5,2 cas en 2005) [6, 18]. Même s'il existe des variations régionales dans les cancers des VADS en France, l'incidence des cancers des VADS est globalement très élevée en France. Les registres

français rapportent toujours des taux d'incidence de cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx et de l'hypopharynx parmi les plus élevés au monde [2].

Les tendances temporelles observées en France semblent refléter l'évolution de la consommation alcoolo-tabagique. En effet, la consommation de tabac en France a régulièrement diminué chez les hommes et légèrement augmenté chez les femmes, même si l'âge de début de consommation régulière de tabac a diminué [19, 20]. Il faut cependant noter que la France a été relativement en retard dans la lutte contre le tabagisme. En termes de consommation d'alcool, la France a été largement en tête du classement mondial des pays au début des années 1960. Si la consommation d'alcool a diminué, la France reste aujourd'hui parmi les pays les plus gros consommateurs au monde [19, 20].

Finalement, quelques données sur la prévalence d'HPV dans les cancers de l'oropharynx sont disponibles en France et montrent une grande variabilité selon les séries évaluées (de 13,0 % à 65,0 % par détection d'ADN par PCR) [21–24]. À ce jour, il n'existe pas de données sur les tendances temporelles d'incidence des cancers de l'oropharynx HPV-induits en France.

Conclusion

Malgré la diminution de la consommation de tabac et d'alcool dans de nombreux pays, au moins chez les hommes, les cancers des VADS représentent toujours un fardeau important en France et dans le monde. Les estimations tenant compte du vieillissement de la population prédisent une augmentation du nombre de nouveaux cas de cancers des VADS de 65 % dans le monde et de 20 % en France vers 2035 [1]. L'importance croissante des cancers HPV-induits (touchant surtout les générations nées après 1945) et l'augmentation de la consommation tabagique chez les femmes modifieront la population prise en charge en ORL. Aujourd'hui encore, les causes principales des cancers des VADS restent la consommation de tabac et d'alcool, qui figurent parmi les six cibles prioritaires de l'actuel plan d'action global contre les maladies chroniques de l'Organisation Mondiale de la Santé [25].

Références

[1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worlwide : IARC CancerBase No. 11 [Internet] ; 2013. http://globocan.iarc.fr/Pages/references.aspx.

[2] http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp164/CI5volX-A.pdfForman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Pineros M, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version). 2013. http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp164/CI5volX-A.pdf.

[3] Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer : pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009 ; 18 : 541–50.

[4] IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100E. A Review of Human Carcinogens: Personal Habits and Indoor Combustions; 2012. http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E-1.pdf.

[5] Anantharaman D, Marron M, Lagiou P, Samoli E, Ahrens W, Pohlabeln H, et al. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. Oral Oncol 2011 ; 47 : 725–31.

[6] Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. J Clin Oncol 2013 ; 31 : 4550–9.

[7] Karim-Kos HE, de VE, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. Eur J Cancer 2008 ; 44 : 1345–89.

[8] van Dijk BA, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Marres HA, de VE. Progress against laryngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2010. Int J Cancer 2014 ; 134 : 674–81.

[9] Braakhuis BJ, Leemans CR, Visser O. Incidence and survival trends of head and neck squamous cell carcinoma in the Netherlands between 1989 and 2011. Oral Oncol 2014.

[10] Izarzugaza MI, Ardanaz E, Chirlaque MD, Font C, Ameijide A, Linares C. Tobacco-related tumours of the lung, bladder and larynx : changes in Spain. Ann Oncol 2010 ; 21(Suppl 3) : iii52–60.

[11] Ferlay J, Parkin M, Curado MP, Bray F, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Volumes I to IX : IARC Cancer Base No. 9 [Internet] ; 2010.

[12] IARC. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 11 : Tobacco Control : Reversal of Risk after Quitting Smoking. 2007.

[13] Yu WM, Hussain SS. Incidence of nasopharyngeal carcinoma in Chinese immigrants, compared with Chinese in China and South East Asia : review. J Laryngol Otol 2009 ; 123 : 1067–74.

[14] De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008 : a review and synthetic analysis. Lancet Oncol 2012 ; 13 : 607–15.

[15] IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100B : A Review of Human Carcinogens : Biological Agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum ; 2012.

[16] Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 4294–301.

[17] Nasman A, Attner P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M, Giraud G, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden : an epidemic of viral-induced carcinoma ? Int J Cancer 2009 ; 125 : 362–6.

[18] Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005 ; 2008.

[19] Auperin A, Hill C. Epidemiology of head and neck carcinomas. Cancer Radiother 2005 ; 9 : 1–7.

[20] Observatoire Français des Drogues et des toxicomanies. Drogues et addictions, données essentielles ; 2013. http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/da13com.pdf [Saint-Denis, OFDT], -399.
[21] St Guily JL, Jacquard AC, Pretet JL, Haesebaert J, Beby-Defaux A, Clavel C, et al. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France–The EDiTH VI study. J Clin Virol 2011 ; 51 : 100–4.
[22] Gavid M, Pillet S, Pozzetto B, Oriol M, Dumollard JM, Timoshenko AP, et al. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinomas in the South-East of France : prevalence, viral expression, and prognostic implications. Acta Otolaryngol 2013 ; 133 : 538–43.
[23] Jung AC, Briolat J, Millon R, de RA, Rickman D, Thomas E, et al. Biological and clinical relevance of transcriptionally active human papillomavirus (HPV) infection in oropharynx squamous cell carcinoma. Int J Cancer 2010 ; 126 : 1882–94.
[24] Melkane AE, Auperin A, Saulnier P, Lacroix L, Vielh P, Casiraghi O, et al. Human papillomavirus prevalence and prognostic implication in oropharyngeal squamous cell carcinomas. Head Neck 2014 ; 36 : 257–65.
[25] Kontis V, Mathers CD, Rehm J, Stevens GA, Shield KD, Bonita R, et al. Contribution of six risk factors to achieving the 25x25 non-communicable disease mortality reduction target : a modelling study. Lancet 2014 ; 384 : 427–37.
[26] IARC Monographs. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 109. 17–2-2014. http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Table4.pdf.

Considérations socio-économiques dans l'accès aux soins des cancers des VADS

B. Baujat

L'incidence des cancers des VADS en France est parmi les plus élevées d'Europe. Elle diminue pourtant régulièrement : en 2000, on estimait le nombre de nouveaux cas par an en France autour de 20 000 [1]. En 2012, on estimait le nombre de nouveaux cas à 15 000 [2]. Le sex-ratio est toujours en faveur des hommes, mais alors que l'incidence décroît chez l'homme, elle augmente chez la femme, en même temps que l'augmentation du tabagisme [3, 4]. Leur mortalité reste élevée, avec une survie à 5 ans autour de 50 % pour les cancers du larynx et de 30 % pour les cancers de la cavité orale et du pharynx [1].

Les carcinomes épidermoïdes des VADS touchent principalement les classes socio-économiques les plus basses. Les facteurs de risque principaux sont le tabac et l'alcool [5, 6]. Les patients précaires sont plus exposés à ces addictions en France [7]. Plus de 60 % des cancers des VADS sont diagnostiqués à un stade tardif (stades III ou IV de la classification internationale UICC-AJCC [8]). Cette situation est d'autant plus regrettable que le pronostic des cancers des VADS est directement lié au stade et que le traitement des stades précoces est possible sans séquelle majeure [7].

Dans d'autres domaines de l'oncologie, il a été constaté qu'un statut socio-économique bas est souvent associé à un stade tardif lors du diagnostic [9–11]. Les inégalités d'accès aux soins peuvent aussi expliquer ces différences [2, 12–15]. La qualité de vie après traitement et le taux de survie sont corrélés au stade lors du diagnostic [7, 16]. Il est donc important de s'intéresser à la population atteinte de cancers des VADS et à son parcours avant leur prise en charge en centre spécialisé.

Étude du parcours de soins en France

L'étude ASED (Accès aux Soins avant Endoscopie Diagnostique) [17] a été réalisée entre décembre 2010 et juin 2012 en France métropolitaine. Il s'agissait d'une étude transversale multicentrique. Les patients étaient inclus prospectivement dans les services de chirurgie ORL ou maxillo-faciale. Un autoquestionnaire leur était proposé au moment de l'endoscopie diagnostique. Le questionnaire comportait 38 items décrivant leurs caractéristiques démographiques, socio-économiques et leur accès aux soins. Un second questionnaire de 11 items décrivant la tumeur était rempli par le chirurgien au moment de la confirmation histologique du diagnostic de carcinome épidermoïde. Six cent quatre-vingts dix patients majeurs porteurs d'un premier cancer des VADS ont été inclus. Les seconds cancers et les récidives étaient exclus de l'étude. Les T3/T4 étaient considérés comme stades tardifs et les T1/T2 comme stades précoces. Les facteurs associés de façon indépendante à un diagnostic

tardif étaient la localisation hypopharyngée (OR = 3,5 [1,8–7,3] versus cavité orale), l'âge (OR = 1,02 [1,00–1,04]), le sexe masculin (OR = 1,7 [1,1–2,6]) et être né en France (OR = 2 [1,2–3,3]). Les facteurs associés à un diagnostic précoce étaient la consultation d'un spécialiste (ORL ou maxillofacial, OR = 0,5 [0,4-0,8]), la facilité d'accès à ce spécialiste (OR = 0,6 [0,4–0,9]), et la présence d'un professionnel de santé dans son entourage (OR = 0,6 [0,4–0,8]). La durée moyenne avant consultation était identique chez les stades tardifs et les stades précoces. Aucune association n'était retrouvée entre les facteurs socio-économiques (particulièrement la précarité ou la consommation alcoolo-tabagique) et un diagnostic à un stade tardif.

Cette étude était la première de ce genre à s'intéresser aux cancers des VADS. De rares études similaires se sont intéressées à d'autres champs de l'oncologie [12–14].

Il ressort que l'accès au spécialiste est un facteur clé du diagnostic précoce. En France, l'assurance maladie préconise le passage par le médecin généraliste avant de pouvoir consulter l'ORL. Ce passage obligatoire est potentiellement source de retard diagnostique des cancers des VADS : un patient sur 5 dans l'étude ASED a dû consulter un professionnel de santé (médecin généraliste, ORL/chirurgien maxillofacial, dentiste) plus de 4 fois avant d'être pris en charge dans le centre spécialisé. Selon les questionnaires patients, seulement la moitié des généralistes et les deux tiers des spécialistes ou dentistes avaient suspecté le diagnostic. En France, il y a 161 médecins généralistes mais seulement 5 ORL/chirurgiens maxillofaciaux et 13 radiologues pour 100 000 habitants [18]. Une étude a montré que l'accès aux centres spécialisés était corrélé à la densité de médecins généralistes [12].

Les constatations de cette étude remettent en cause la pertinence de l'encouragement par l'assurance maladie du passage par le médecin généraliste avant de consulter l'ORL ou le chirurgien maxillofacial.

Il apparaît par ailleurs très important d'améliorer l'éducation et l'information des professionnels de santé pour détecter plus précocement les cancers des VADS. À ce titre, la journée annuelle de communication et de sensibilisation sur ces cancers « prendre le cancer à la gorge », proposée depuis 2013 dans le cadre de la campagne *makesense*, sous l'égide de l'European Head and Neck Society et de la Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale est une démarche potentiellement utile.

Avoir un professionnel de santé dans son entourage est un élément favorisant le diagnostic précoce des cancers des VADS. Cette constatation illustre le manque d'information publique des patients sur l'accès aux centres spécialisés.

On pouvait s'attendre à ce que les conditions socio-économiques des patients soient corrélées au stade tardif au diagnostic. L'étude ASED a utilisé le score EPICES de précarité [19, 20]. Alors que trois quarts des patients de l'étude étaient considérés comme précaires, aucune différence de score EPICES n'était constatée entre les stades précoces et les stades tardifs. Il n'y avait pas non plus de différence de couverture sociale, de niveau d'éducation, de statut professionnel entre les groupes. Ceci s'explique par le large niveau de couverture du système de santé français et contraste avec les résultats d'une étude américaine qui trouvait une corrélation entre la couverture sociale et le stade lors du diagnostic de cancer du sein [21].

Une étude française [22] retrouvait un excès de risque de cancer laryngé ou hypopharyngé chez les travailleurs manuels (OR = 1,77 [1,25–2,50]), mais le critère de jugement était le risque de cancer et non le stade lors du diagnostic.

Une autre constatation significative de cette étude était l'absence de différence observée de durée des symptômes entre les patients diagnostiqués précocement et tardivement. Même si ces mesures se heurtaient à des limites méthodologiques puisque cette durée était recueillie par autoquestionnaire, avec une fiabilité variable, cette constatation suggérait qu'une bonne partie des tumeurs diagnostiquées à un stade tardif l'étaient parce qu'elles avaient évolué rapidement.

Conclusion

Le retard diagnostique est donc plurifactoriel dans les cancers des VADS. L'accès direct au spécialiste ORL doit être encouragé. L'éducation des médecins généralistes et des dentistes est une nécessité, mais ne suffira pas à empêcher que certaines tumeurs à croissance rapide soient dépistées à un stade tardif. Le système de santé français semble remplir son rôle puisque contrairement à ce qui a pu être observé dans d'autres pays, aucune différence socio-économique ne semble impacter sur la rapidité de la prise en charge de cette pathologie lourde, qui touche en priorité les patients les plus précaires.

Références

[1] Francim R. Survie des patients atteints de cancer en France. New York : Springer-Verlag France ; 2007.

[2] Institut National du Cancer. La situation du cancer en France en 2013. INCa 2007 ; 58–66.

[3] Ménégoz F, Lesec'H JM, Rame JP, et al. Lip, oral cavity and pharynx cancers in France : incidence, mortality and trends (period 1975-1995). Bull Cancer 2002 ; 89(4) : 419–29.

[4] Döbrossy L. Epidemiology of head and neck cancer : magnitude of the problem. Cancer Metastasis Rev 2005 ; 24(1) : 9–17.

[5] International Agency for Research on Cancer. http://inhance.iarc.fr.

[6] Hashibe M, Brennan P, Chuang S-C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009 ; 18(2) : 541–50.

[7] Mazeau-Woynar V, Cerf N. Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux. Institut National du Cancer ; 2010.

[8] American joint committee on cancer, American cancer society, American College of Surgeons. AJCC cancer staging manual. New York : Springer ; 2010.

[9] Berger F, Doussau A, Gautier C, Gros F, Asselain B, Reyal F. Impact of socioeconomic status on stage at diagnosis of breast cancer. Rev Epidemiol Sante Publique 2012 ; 60(1) : 19–29.

[10] Clegg LX, Reichman ME, Miller BA, et al. Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis : selected findings from the surveillance, epidemiology, and end results : National Longitudinal Mortality Study. Cancer Causes Control 2009 ; 20(4) : 417–35.

[11] Mandelblatt J, Andrews H, Kao R, Wallace R, Kerner J. The late-stage diagnosis of colorectal cancer : demographic and socioeconomic factors. Am J Public Health 1996 ; 86(12) : 1794–7.

[12] Jambon C, Dejardin O, Morlais F, Pornet C, Bouvier V, Launoy G. Social and geographical determinants of cancer care management in France - colorectal cancer incidence in Calvados from 1997 to 2004. Rev Epidemiol Sante Publique 2010 ; 58(3) : 207–16.

[13] Pitchforth E, Russell E, Van der Pol M. Access to specialist cancer care : is it equitable ? Br J Cancer 2002 ; 87(11) : 1221–6.

[14] Campbell NC, Elliott AM, Sharp L, Ritchie LD, Cassidy J, Little J. Rural and urban differences in stage at diagnosis of colorectal and lung cancers. Br J Cancer 2001 ; 84(7) : 910–4.

[15] Liff JM, Chow WH, Greenberg RS. Rural-urban differences in stage at diagnosis. Possible relationship to cancer screening. Cancer 1991 ; 67(5) : 1454–9.

[16] van den Berg MGA, Rasmussen-Conrad EL, van Nispen L, van Binsbergen JJ, Merkx MAW. A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer. Oral Oncol 2008 ; 44(9) : 830–7.

[17] Adrien J, Bertolus C, Gambotti L, Mallet A, Baujat B. Why are head and neck cancers diagnosed so late ? Influence of healthcare and socio-economic factors. Oral Oncol 2014 ; 50 : 90–7.

[18] Source: INSEE. Médecins suivant le statut et la spécialité en 2012. *insee.fr*. 2012.

[19] Sass C, Moulin J-J, Labbe E, et al. Le score EPICES : l'indicateur de précarité des Centres d'examens de l'Assurance Maladie. 2005.

[20] Sass C, Guéguen R, Moulin JJ, et al. Comparison of the individual deprivation index of the French Health Examination Centres and the administrative definition of deprivation. Sante Publique 2006 ; 18(4) : 513–22.

[21] Fayanju OM, Jeffe DB, Elmore L, Ksiazek DN, Margenthaler JA. Patient and Process Factors Associated with Late-Stage Breast Cancer Diagnosis in Safety-Net Patients : A Pilot Prospective Study. Ann Surg Oncol 2012 ;

[22] Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking, occupational exposures and social inequalities in hypopharyngeal and laryngeal cancer. Int J Epidemiol 2004 ; 33(4) : 799–806.

Chapitre 2

Aspects anatomiques, anatomo-pathologiques et cliniques spécifiques

PLAN DU CHAPITRE

Problèmes anatomiques spécifiques dans la prise en charge moderne des VADS

Commissure antérieure du larynx, de l'anatomie à l'application en carcinologie

J.-M. Prades

L'anatomie clinique rapproche une problématique médicale à une région anatomique particulière. Trois exemples ont été choisis pour illustrer des questions posées par les cliniciens, résolues par une analyse morphologique argumentée par la microdissection, l'imagerie ou l'exploration endoscopique.

Avec le développement de la chirurgie endoscopique, les carcinomes laryngés de la commissure antérieure du larynx sont à l'origine de controverses thérapeutiques, et parfois d'échecs. Mais qu'appelle-t-on commissure antérieure du larynx ? L'organogenèse et la microdissection peuvent donner des éléments de réponse.

L'espace rétropharyngé est un espace de glissement cloisonné avec, sur l'imagerie morphologique ou métabolique, la mise en évidence d'adénopathies, non considérées dans le traitement des aires ganglionnaires cervicales. Quels sont les fascias constituant cet espace ? Quelle est la valeur de ces adénopathies métastatiques ?

Le clivus et l'apex pétreux parfaitement décrits par l'imagerie sont d'un abord chirurgical complexe. L'endoscopie chirurgicale de la base du crâne peut atteindre et traiter certaines tumeurs… mais comment ?

Anatomie

La commissure antérieure du larynx correspond à une terminologie clinique dont la définition anatomique n'est pas universellement acceptée [1]. Elle est habituellement comprise de façon restrictive comme la région ventrale entre les deux plis vocaux de hauteur égale à ceux-ci. Elle comprend la condensation élastique du ligament vocal ou macula flava [2, 3]. Les classifications UICC et AJCC des tumeurs malignes du larynx distinguent des sous-localisations du plan glottique comme le pli vocal, la commissure antérieure ou la commissure postérieure mais ne définissent pas leurs limites anatomiques précises [4]. Les travaux de Rucci et al. proposent une définition plus extensive basée sur l'organogenèse du larynx [5–7] : la commissure antérieure comprend la lame intermédiaire du cartilage thyroïde sur laquelle s'insèrent le ligament de Broyles supraglottique, les plis vocaux et le tissu conjonctif connecté au ligament conoïde sous-glottique. Cette définition pourrait expliquer le caractère particulier d'extension locorégionale des carcinomes laryngés atteignant la commissure antérieure avec l'infiltration microscopique au cartilage thyroïde volontiers ossifié, mais aussi la diffusion aux nœuds lymphatiques prélaryngés et latéraux par la présence de microvaisseaux lymphatiques [8].

Organogenèse de la commissure antérieure du larynx chez l'homme

À la fin de la période embryonnaire, entre les 7e et 8e semaines de gestation pour un embryon de 22 mm à 30 mm, une fine bande médiane de mésenchyme réunit les deux ailes thyroïdiennes cartilagineuses [7].

Durant la période fœtale, à la 11e semaine de gestation (fœtus de 45 à 50 mm), la bande mésenchymateuse médiane de la période embryonnaire donne naissance à deux structures : une lame intermédiaire de cartilage thyroïde ventralement et un processus médian dorsalement (fig. 2.1).

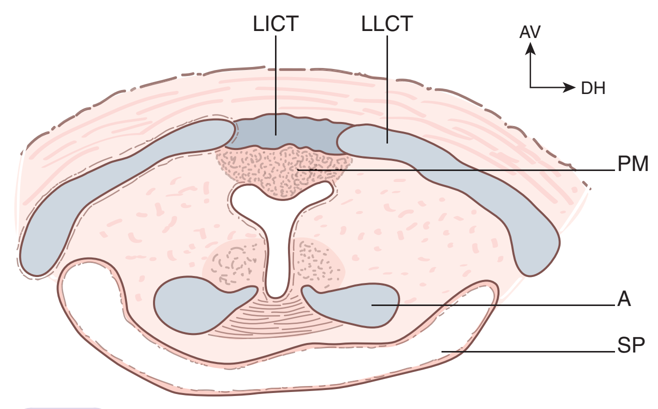


Fig. 2.1.

Coupe horizontale supraglottique – fœtus 11e semaine (45–50 mm). G × 5.
LICT : lame intermédiaire du cartilage thyroïde ; PM : processus médian ; LLCT : lame latérale du cartilage thyroïde ; A : cartilage aryténoïde ; SP : sinus piriforme.

À la 33e semaine de gestation (fœtus de 310 mm), le processus médian joue le rôle d'un périchondre interne fusionné à la lame intermédiaire. Il donne naissance au ligament de Broyles ou tendon commissural [8, 9].

L'ensemble des fibres conjonctives commissurales donne naissance à un chiasma conjonctif appelé espace en X de Bagatella et Bignardi [10, 11], qui correspond aussi au point zéro d'insertion glottique de Y. Guerrier (fig. 2.2).

Si le ligament de Broyles lui-même en est pauvre, le tissu conjonctif de la lamina propria de la muqueuse laryngée est riche en glandes mais aussi en vaisseaux sanguin et lymphatique.

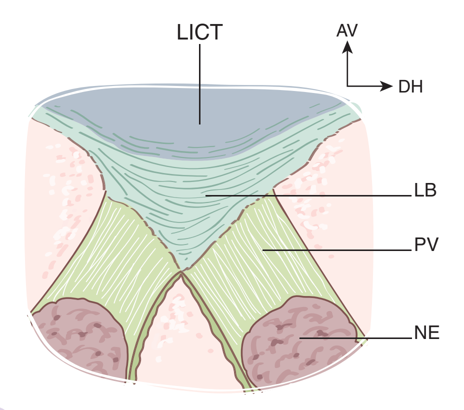


Fig. 2.2.

Coupe horizontale glottique – fœtus 33e semaine (310 mm). G × 125 : espace en X de Bagatella et Bignardi.
LICT : lame intermédiaire du cartilage thyroïde ; LBV : ligament de Broyles avec ses fibres verticales centrales ; PV : pli vocal avec ses fibres horizontales ; NE : nodules élastiques (macula flava).

Anatomie macroscopique de la commissure antérieure du larynx adulte

La bande mésenchymateuse thyroïdienne médiane, déjà bien développée entre la 7e et la 8e semaine de gestation, va donner naissance aux deux structures constitutives de la commissure antérieure laryngée adulte : la lame intermédiaire thyroïdienne à l'origine de la bande cartilagineuse thyroïdienne médiane, véritable socle cartilagineux d'insertion ; le processus médian à l'origine de l'ensemble muco-périchondral d'insertion des trois étages laryngés (fig. 2.3).

L'insertion supraglottique est constituée du ligament de Broyles. L'insertion glottique est en rapport avec les structures conjonctives élastiques du point zéro d'Y. Guerrier ; l'insertion sous-glottique est représentée par les structures conjonctives connectées au ligament conoïde.

L'étude anatomique endo-luminale montre que l'insertion caudale du ligament de Broyles épiglottique est séparée du plan glottique par une logette commissurale antérieure qui n'est que la continuité ventrale des ventricules laryngés : cette logette mesure entre 3,60 mm et 4,40 mm de large sur 2,30 à 2,40 mm de hauteur. Elle a une forme grossièrement ovalaire horizontale et n'est séparée du socle cartilagineux que par une mince lame conjonctive [12].

Au bord supérieur de cette logette, viennent fusionner les bandes ventriculaires aux bords latéraux du ligament de Broyles (fig. 2.3).

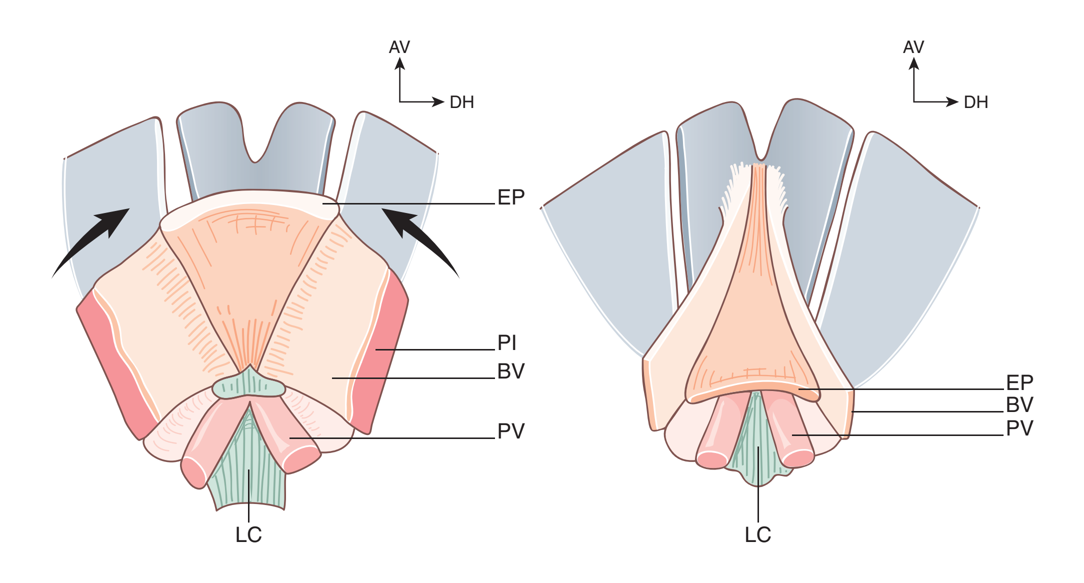


Fig. 2.3.

Anatomie de la commissure antérieure du larynx adulte (vue endo-luminale).
LC : logette commissurale ; PV : pli vocal ; BV : bande ventriculaire ; LC : ligament conoïde ; PI : périchondre interne.

Au bord inférieur de cette logette commissurale s'insèrent les plis vocaux. La topographie d'insertion glottique ventrale se projette sur une ligne médiane, joignant le point inférieur de l'incisure thyroïdienne supérieure (A) et le bord inférieur du cartilage thyroïde (B) : sur les larynx masculins, cette insertion (C) est approximativement à mi-hauteur sur cette ligne (11,60 mm–11,95 mm AC pour 11,66 mm–11,92 mm CB). Sur les larynx féminins, c'est plutôt sur la moitié supérieure de la ligne AB (5,70 mm–6,07 mm AC' pour 9,26 mm–9,36 mm C'B) [12].

La bande médiane cartilagineuse thyroïdienne est matérialisée sur le larynx adulte par l'incisure thyroïdienne supérieure.

La bande cartilagineuse thyroïdienne médiane est également matérialisée par l'absence de décollement du périchondre thyroïdien interne, parfaitement décollable des ailes thyroïdiennes latéralement [6, 8, 12].

La commissure laryngée antérieure, telle que l'organogenèse permet de la décrire, comprend donc le socle cartilagineux de la lame thyroïdienne médiane sur lequel s'insère la partie caudale du ligament de Broyles avec latéralement l'insertion ventrale des bandes ventriculaires, la logette commissurale ventriculaire, l'insertion du plan glottique avec ses nodules élastiques et les fibres les plus ventrales du muscle vocal, enfin la partie craniale du ligament conoïde (fig. 2.3).

Conséquences cliniques pour la carcinologie laryngée

Le traitement des carcinomes de la corde vocale étendue à la commissure antérieure est un sujet de controverse déjà ancien, opposant dans les années 1990 la radiothérapie première et la chirurgie conservatrice par voie externe. La première permet d'obtenir un contrôle local de 76 % pour les carcinomes T1 et 56 % pour les T2 ; la seconde obtient 91 % pour les T1 et 89 % pour les T2 [13]. Les progrès de la radiothérapie, de l'imagerie et surtout le développement de la chirurgie endoscopique laser ont relancé cette controverse, conduisant à la description par l'European Laryngological Society de la cordectomie de type VI [3].

Les patients porteurs d'un carcinome laryngé étendu à la commissure antérieure doivent bénéficier d'un bilan préthérapeutique locorégional particulièrement soigneux, clinique (mobilité cordale et aryténoïdienne) microendoscopique (extension muqueuse) et d'imagerie à la recherche d'une atteinte cartilagineuse thyroïdienne (sclérose, lyse, érosion ou extension extralaryngée) et d'une diffusion lymphatique cervicale bilatérale. Un examen clinique sous-estime la classification de ces tumeurs dans 45 % des cas [14]. La pertinence de la classification obtenue avec une tomodensitométrie (TDM) ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) peut dépasser 80 % des cas [14, 15]. Néanmoins, l'invasion microscopique de la corticale interne du cartilage thyroïde (T3) voire des deux corticales (T4a) est toujours difficile pour les carcinomes débutants T1T2 cliniques envahissant la commissure antérieure (fig. 2.4) : le signe TDM le plus spécifique est l'extension extralaryngée, le signe le moins spécifique est la sclérose cartilagineuse [15]. L'IRM apparaît plus sensible et moins spécifique (55 % des cas) que la TDM : l'IRM tend à surévaluer l'extension cartilagineuse (réaction inflammatoire) sous-estimée en TDM [15, 16].

Si la radiothérapie première est une modalité visant à préserver la fonction vocale, l'extension commissurale antérieure n'est pas clairement associée à un échec thérapeutique : certains travaux montrent que les carcinomes laryngés traités par radiothérapie initiale sont bien à l'origine d'un échec thérapeutique ou d'une récidive plus fréquente s'ils atteignent la commissure antérieure avec un taux d'échec de 5 à 10 % pour les T1 et de 20 à 40 % pour les T2 [14] ; à l'opposé, d'autres études ne montrent pas d'association entre récidive locale et atteinte commissurale après radiothérapie [17, 18].

Les échecs après traitement endoscopique paraissent statistiquement plus fréquents pour les carcinomes étendus à la commissure antérieure [19] : une récidive locale est notée dans 29,5 % des tumeurs avec atteinte commissurale contre 18 % pour celle sans atteinte commissurale. Pour les

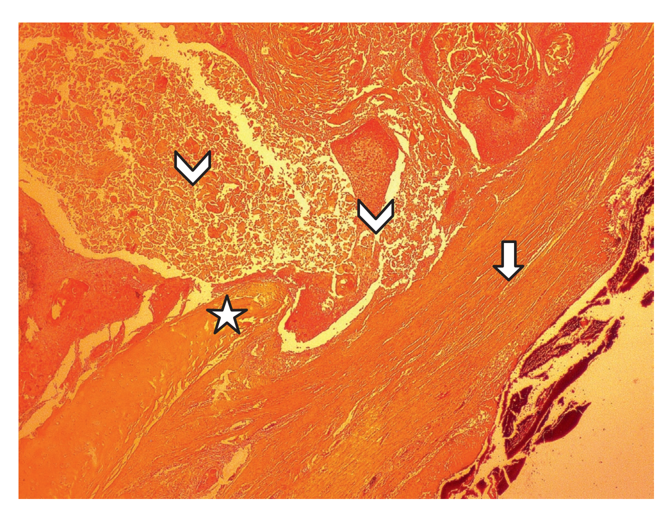


Fig. 2.4.

Commissure antérieure : envahissement cartilagineux T4a.
Carcinome épidermoïde (tête de flèche), cartilage thyroïde (étoile), périchondre externe du cartilage thyroïde (flèche).

lésions classées T2 avec extension à la commissure antérieure, une récidive est observée dans 35 % des cas contre 10 % pour les tumeurs sans atteinte commissurale [19]. Les carcinomes débutants du plan glottique traités par exérèse laser CO_2 sont à l'origine d'une récidive locale intéressant la commissure antérieure dans 54 % des cas [20].

Bien que Steiner et al. ne trouvent pas de corrélation statistique entre l'atteinte de la commissure antérieure et la récidive locale, celle-ci est notée plus fréquemment : pour les T1a, 14 % de récidive locale versus 5 % en l'absence d'atteinte commissurale, pour les T1b et les T2 les récidives sont de 25 % versus 7 % et 22 % versus 17 % [21].

Ces échecs thérapeutiques de l'exérèse endoscopique peuvent être attribués à une sous-estimation de l'extension carcinomateuse et/ou une mauvaise exposition tumorale [15]. Cette dernière condition pourrait expliquer les 95 % de marges in sano sans atteinte de la commissure antérieure versus 77 % si la commissure antérieure est envahie [19].

Durant la résection, il est conseillé d'exposer le cartilage thyroïde après section du ligament de Broyles. L'examen du cartilage sous microscope au cours de l'exérèse endoscopique est nécessaire [21]. Pour les carcinomes glottiques classés T2 avec extension à la commissure antérieure et traités par laryngectomie supracricoïdienne, une atteinte cartilagineuse microscopique T3 ou T4a est notée pour 20 % des patients [22].

Si une suspicion d'infiltration au cours de l'exérèse endoscopique est notée, l'exérèse du cartilage doit être envisagée comme le conseille l'European Laryngological Society [3] : exérèse par voie endoscopique au laser CO_2 [21] ou exérèse par voie externe du cartilage thyroïdien médian combiné à une exérèse endoscopique des éléments muco-périchondraux [23].

Enfin, si la commissure antérieure ne peut être correctement exposée, qu'il existe un caractère infiltrant lésionnel ou une imagerie suspecte d'atteinte cartilagineuse, une laryngectomie supracricoïdienne peut être préférée à l'exérèse endoscopique.

Références

[1] Bradley PJ, Rinaldo A, Suarez C, et al. Primary treatment of the anterior vocal commissure squamous carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2006 ; 263 : 879–88.

[2] Olofsson J. Specific features of laryngeal carcinoma involving the anterior commissure and the subglottic region. Can J Otolaryngol 1975 ; 4 : 618–36.

[3] Remacle M, Van Haverbeck E, Eckel H, et al. Proposal for revision of the European Laryngolocical Society Classification of endoscopic cordectomies. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007 ; 264 : 499–504.

[4] International Union Against Cancer, Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. In : 7th Ed Wiley-Blackwell ; November 2009.

[5] Rucci L, Gammarota L, Borghi Cirri MB. Carcinoma of the anterior commissure of the larynx. I. Embryological and anatomic considerations. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996 ; 4 : 303–8.

[6] Rucci L, Gammarota L, Gallo O. Carcinoma of the anterior commissure of the larynx. Ii. Preposal of a new staging system. Ann Oto Rhinol Laryngol 1996 ; 5 : 391–6.

[7] Rucci L, Romagnoli P, Casucci A, Ferlito A. Embryological study of the glottic site and clinical implications. Oral Oncol 2004 ; 40 : 10417–25.

[8] Tillmann B, Paulsen F. Functional and clinical anatomy of the anterior commissure. Adv Otorhinolaryngol 1995 ; 49 : 201–6.

[9] Broyles EN. the anterior commissure tendon. Ann Otol Rhinol Laryngol 1943 ; 52 : 342–5.

[10] Bagatella F, Bignardi L. Morphological study of the laryngeal anterior commissure with regard to the spread of cancer. Acta Otolaryngol (Stockh) 1981 ; 92 : 167–71.

[11] Bagatella F, Bignardi L. Behavior of cancer of the anterior commissure of the larynx. Laryngoscope 1983 ; 93 : 363–6.

[12] Prades JM, Dumollard JM, Gavid M, Peoc'h M. Surgical anatomy of the anterior commissure of the human adult. Surg Radiol Anat (not yet published).

[13] Zohar Y, Rahima M, Shvili Y, Talmi YP, Lurie H. The controversial treatment of anterior commissure carcinoma of the larynx. Laryngoscope 1992 ; 102 : 69–72.

[14] Bradley PJ, Ferlito A, Suarez C, et al. Options for salvage after failed initial treatment of anterior vocal commissure squamous carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2006 ; 263 : 889–94.

[15] Becker M. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : radiologic diagnosis and therapeutic implications. Eur J Radiol 2000 ; 33 : 216–29.

[16] Hartl D, Landry G, Bidault F, et al. CT-Scan prediction of thyroid cartilage invasion for early laryngeal squamous cell carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013 ; 270 : 287–91.

[17] Shimm DS. Early stage glottic carcinomas : effect of tumor location and full length involvement on local tumor recurrence after radiation therapy. Radiology 1994 ; 192 : 873–5.

[18] Yu E, Shenouda G, Beaudet MP, Black MJ. Impact of radiation therapy fraction size on local control of early glottic carcinoma. Int J Radiol Oncol Biol Phys 1997 ; 37 : 587–91.

[19] Hakeem AH, Tubachi J, Pradham SA. Significance of anterior commissure involvement in early glottic squamous cell carcinoma treated with trans-oral CO2 laser microsurgery. Laryngoscope 2013 ; 123 : 1912–7.

[20] Mortuaire G, François J, Wiel E, Chevalier D. Local recurrence after CO2 laser cordectomy for early glottic carcinoma. Laryngoscope 2006 ; 116 : 101–5.

[21] Steiner W, Ambrosch P, Rodel RM, Kron M. Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser micro resection. Laryngoscope 2004 ; 114 : 1485–91.

[22] Prades JM, M. Gavid, JM Dumollard et al. Anterior laryngeal commissure : histopathologic data from supracricoid laryngectomies. European Annals of Otorhinolaryngology Head and Neck Diseases. (2015 in press).

[23] Rebeitz EE, Wang Z, Annino DJ, Mc Gilligan JA, Shapshays M. Preliminary clinical results of window partial laryngectomy : a combined endoscopic and open technique. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000 ; 109 : 123–7.

Anatomie du sinus sphénoïdal et de l'apex pétreux

A. Karkas

Sinus sphénoïdal

Anatomie descriptive

C'est un sinus pair qui se développe dans le corps de l'os sphénoïde. Il s'agit du sinus paranasal le plus postérieur, au niveau du centre de la base du crâne [1]. Trois types de pneumatisation décroissante existent pour le sinus sphénoïdal : type sellaire (75 %), présellaire (24 %) et conchal (1 %) [1–3]. Ce sinus présente six parois [1, 4–7].

- Paroi antérieure : il s'agit de la voie d'abord chirurgical au sinus sphénoïdal, la région sellaire et le clivus. Elle contient l'ostium sphénoïdal. Latéralement, elle est en rapport avec les cellules ethmoïdales postérieures.
- Paroi inférieure ou plancher : elle forme le toit de la choane. Au niveau de la ligne médiane, se trouve le rostre sphénoïdal qui s'articule avec le vomer. Le plancher contient deux canaux de dehors en dedans : le canal ptérygoïdien (nerf et artère ptérygoïdiens) et le canal palatovaginal (nerf pharyngien). Le foramen rond (V^2) est situé à la jonction des parois inférieure et latérale dans la grande aile du sphénoïde.
- Paroi supérieure ou toit : elle correspond à la partie médiane de l'étage moyen de la base du crâne. La région olfactive, médiane, correspond au jugum sphénoïdal (planum sphénoïdal), situé entre les deux petites ailes de l'os sphénoïde. La région optique, située de part et d'autre du jugum, se prolonge en arrière par le canal optique. La région hypophysaire, postérieure, correspond à la selle turcique.
- Paroi postérieure : en rapport avec la base postérieure du crâne. Elle est en contact avec la lame quadrilatère du sphénoïde en haut et la gouttière basilaire de l'occipital en bas, qui forment le clivus; celui-ci s'étend du dorsum de la selle jusqu'au foramen magnum [6]. La paroi postérieure s'articule latéralement avec l'apex pétreux (suture pétro-sphénoïdale).
- Paroi latérale : elle répond d'arrière en avant au sinus caverneux, le canaloptique, la fissure orbitaire supérieure (FOS) et la partie postérieure de la paroi médiale de l'orbite.
- Paroi médiale : elle correspond au septum intersinusien (ou septum sphénoïdal), séparant les deux sinus sphénoïdaux.

Anatomie endonasale endoscopique (fig. 2.5 et fig. 2.6)

L'ostium naturel du sinus sphénoïdal est repéré dans le récessus sphéno-ethmoïdal. Ce récessus est limité en haut par le toit de la fosse nasale (processus ethmoïdal du sphénoïde), en bas par l'arche choanale, médialement par le septum nasal, latéralement par la partie postérieure des cornets moyen et supérieur [1]. Trois repères de l'ostium sont décrits : il se trouve à environ 1,5 cm au-dessus de l'arche choanale. Un autre repère est le cornet nasal supérieur : l'ostium est situé en dedans de la lame horizontale du cornet supérieur [8]. Un autre repère est par voie transseptale : les ostia se trouvent de part et d'autre et au-dessus de l'articulation rostro-vomérienne. Une fois l'ostium élargi, on distingue occasionnellement des septums intrasinusiens qui s'insèrent le plus souvent sur l'artère carotide interne (ACI). Au niveau

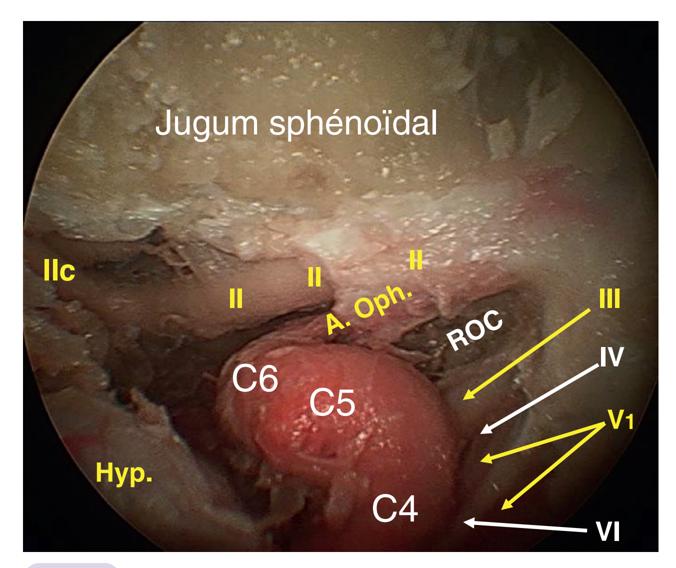


Fig. 2.5.

Sinus sphénoïdal gauche, vue endonasale endoscopique.
Contenu du sinus caverneux après légère médialisation de l'artère carotide interne (ACI). III = nerf oculomoteur; IV = nerf trochléaire; V^1 = nerf ophtalmique; VI = nerf abducens. Le nerf maxillaire (V^2) n'apparaît pas sur cette image. C4 = segment caverneux de l'ACI; C5 = segment clinoïdien de l'ACI; C6 = segment ophtalmique de l'ACI.II = nerf optique ipsilatéral; ROC = récessus opto-carotidien; A. Oph. = artère ophtalmique. La partie postérieure du jugum a été réséquée pour exposer les nerfs optiques formant le chiasma; IIc = nerf optique controlatéral. La selle a été fraisée exposant ainsi l'hypophyse (Hyp.). Les veines n'ont pas été injectées sur ce spécimen afin de montrer plus clairement le contenu du sinus caverneux.

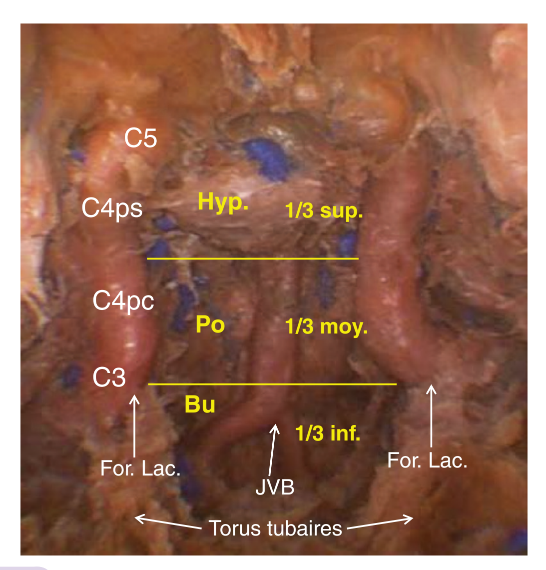


Fig. 2.6.

Vue endonasale endoscopique des structures exposées après large sphénoïdotomie, fraisage des canaux carotidiens et résection osseuse du clivus.
1/3 sup. = tiers supérieur; 1/3 moy. = tiers moyen; 1/3 inf. = tiers inférieur. C5 = segment clinoïdien de l'ACI. C4ps = segment caverneux de l'ACI, partie parasellaire; C4pc = segment caverneux de l'ACI, partie paraclivale; C3 = segment lacerum de l'ACI. For. Lac. = foramen lacerum. Hyp. = hypophyse; Po = pont; Bu = bulbe. JVB = jonction vertébro-basilaire.

de la jonction paroi supérieure-paroi postérieure du sinus, on distingue un bombement qui correspond au plancher de la selle turcique. Il existe plusieurs reliefs intrasinusiens en rapport avec la selle et qui sont plus évidents en fonction de la pneumatisation du sinus : en haut, le jugum sphénoïdal, latéralement le canal carotidien, supéro-latéralement, le canal optique, en bas le récessus clival du sphénoïde. Le récessus opto-carotidien (ou optico-carotidien) est une dépression triangulaire à base latérale limitée en haut par le canal optique et en bas par le canal carotidien, au niveau du siphon carotidien. Ce récessus correspond à la face ventrale du processus clinoïde antérieur [2]. Le fraisage du canal carotidien expose le contenu du sinus caverneux, y compris l'ACI (segment caverneux) : le réseau veineux et les nerfs III, IV, V^1, V^2 et VI. Les nerfs sont tous latéraux à l'ACI, le plus médial étant le VI. Tous ces nerfs sauf le V^2 pénètrent dans l'apex orbitaire à travers la FOS; le V^2 passe dans le foramen rond [4, 7]. Les applications cliniques de l'abord endoscopique du sinus sphénoïdal sont les lésions infectieuses du sinus (sphénoïdite bactérienne, aspergillaire) [9], en complément à l'ethmoïdectomie, les tumeurs bénignes (angiofibrome nasopharyngien) [10], les tumeurs malignes à extension sphénoïdale (carcinome épidermoïde, adénocarcinome, UCNT : *Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type*). Par l'abord endonasal, le sinus sphénoïdal permet également l'accès aux tumeurs sellaires (adénome hypophysaire, kyste de la poche de Rathke) [2, 11], les tumeurs suprasellaires (craniopharyngiome) [12] et les lésions de l'apex pétreux (cf. infra). Le clivus est une région typiquement accessible par voie transsphénoïdale; il contient trois tiers : sellaire, sphénoïdal et nasopharyngé; les tumeurs clivales (chordomes, chondrosarcomes, méningiomes, hémangiopéricytomes, et métastases) peuvent être réséquées par cette voie [13, 14]. Les limites de la voie endonasale du sinus sphénoïdal sont l'extension intracrânienne massive et/ou latérale au nerf optique et les cas inopérables en première intention comme l'UCNT.

Apex pétreux

Anatomie descriptive

L'apex de la partie pétreuse de l'os temporal ou apex pétreux (AP) est la portion de la pyramide pétreuse passant en avant et en dedans du méat acoustique interne (MAI) [15]. Sa base, postéro-latérale, est délimitée en arrière par la cochlée et le MAI; son sommet, antéromédial, s'articule avec l'os occipital en dedans et la grande aile du sphénoïde en avant (suture pétro-sphénoïdale). Sa face supérieure constitue la partie antérieure du plancher de la fosse cérébrale moyenne. Sa face inférieure se situe entre le foramen lacerum en avant et le canal carotidien en arrière; les foramens carotidien et jugulaire sont en arrière de l'AP. En avant du foramen carotidien, la face inférieure de l'AP est déprimée par la gouttière tubaire qui loge la trompe auditive cartilagineuse et les muscles tenseur et élévateur du voile du palais [4, 5, 15]. La face latérale de l'AP s'articule avec la partie squameuse de l'os temporal (suture pétro-squameuse) et sa face médiale s'articule avec l'os occipital (suture pétro-occipitale) [15]. L'AP est en rapport avec un certain nombre de nerfs crâniens. Le nerf trijumeau (V) et le ganglion trigéminal marquent leur empreinte sur la face supérieure de l'AP (empreinte trigéminale) [16]. Le nerf abducens (VI) traverse le côté supéro-médial de l'AP dans le canal de Dorello sous le ligament pétro-sphénoïdal [16]. Le nerf facial (VII) et le nerf vestibulo-cochléaire (VIII) passent en arrière de l'AP, à l'intérieur du MAI [7, 15]. Des structures vasculaires sont également en rapport avec l'AP. L'ACI pénètre dans l'os temporal à travers le foramen carotidien (segment pétreux), fait un premier coude postérieur, suit un trajet horizontal, et passe au-dessus du foramen déchiré en faisant un deuxième coude antérieur, avant de sortir de l'os (segment lacerum) et pénétrer dans le sinus caverneux (segment caverneux) [15, 17]. Le sinus pétreux supérieur est situé dans un sillon au niveau bord supérieur de l'os pétreux; ce sillon sépare les fosses cérébrales moyenne et postérieure [15].

Anatomie endonasale endoscopique (fig. 2.7)

Après abord de la fosse ptérygopalatine et résection des branches terminales de l'artère maxillaire, le nerf maxillaire (V^2) est repéré dans la fissure orbitaire inférieure (FOI), séparé du ganglion ptérygopalatin et suivi postéro-médialement jusqu'au foramen rond [13, 18, 19]. Le nerf mandibulaire (V^3) est repéré dans la fosse infratemporale et suivi jusqu'au foramen ovale dans la grande aile du sphénoïde. Une large sphénoïdotomie est réalisée et l'ACI caverneuse est repérée et son canal osseux fraisé. Après fraisage du plancher du sinus sphénoïdal, le nerf ptérygoïdien (vidien) est repéré et suivi postéro-médialement jusqu'à visualiser le foramen lacerum [13, 18, 19]. Le nerf ptérygoïdien est sacrifié et l'os de la paroi latérale du sinus sphénoïdal est réséqué. L'os entre la grande aile et la petite aile du sphénoïde est réséqué, exposant ainsi le nerf ophtalmique (V^1) dans la FOS. Les trois branches, V^1, V^2 et V^3 sont suivies en arrière jusqu'à repérer le ganglion trigéminal et sa racine postérieure dans le cavum trigéminal de l'AP [18, 19]. Le cavum trigéminal (cavum de Meckel) est une enveloppe dure-mérienne qui engaine le ganglion trigéminal et ses branches avant qu'elles pénètrent dans leurs foramens respectifs (FOS, foramen rond, foramen ovale) [16, 18, 19]. Juste au-dessus du V^1, on distingue le nerf abducens (VI) dans sa portion caverneuse et qui par la suite pénètre dans la FOS. Le fraisage de la face supérieure de l'AP (correspondant au plancher de la fosse cérébrale moyenne) expose la portion horizontale de l'ACI pétreuse et le nerf grand pétreux [17-19]. Les applications cliniques de l'abord endonasal de l'AP sont les lésions primaires de l'AP (granulome à cholestérine, cholestéatome primitif, mucocèle, carcinome épidermoïde primitif de l'os temporal), les lésions secondaires (méningocèle, kyste arachnoïdien, extension d'un carcinome épidermoïde du méat acoustique externe, métastases) [15] et les tumeurs pétro-clivales paramédianes (schwannome et méningiome, en particulier du nerf trijumeau) [14, 20]. Les autres indications sont l'extension extracrânienne des méningiomes à travers le foramen rond ou le foramen ovale [20] et les biopsies des lésions malignes dans le cavum trigéminal [18]. Les limites sont l'extension intracrânienne massive et l'extension postérolatérale dans l'os temporal.

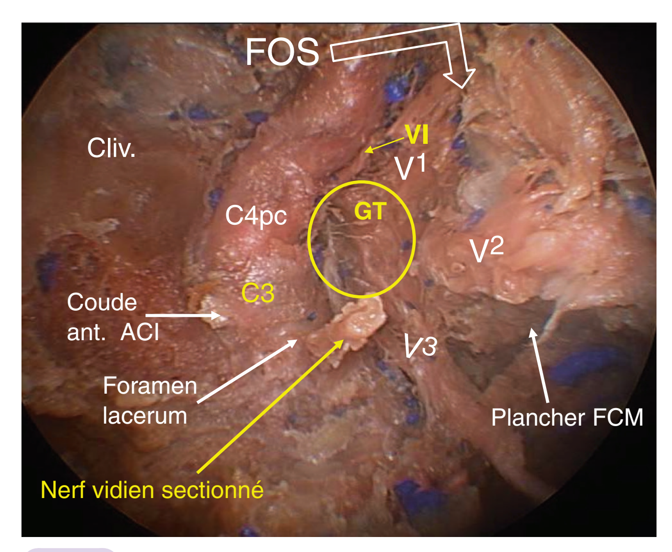


Fig. 2.7.

Exposition endonasale endoscopique de l'apex pétreux et la région pétro-clivale gauches, après fraisage du canal carotidien et de l'os sphénoïde autour des foramens des branches trigéminales.
Fissure orbitaire supérieure (FOS), foramen rond et foramen ovale. Cliv. = clivus, tiers moyen. Coude ant. ACI = coude antérieur de l'artère carotide interne ; C4pc = segment caverneux de l'ACI, partie paraclivale ; C3 = segment lacerum de l'ACI. VI = nerf abducens ; V^1 = nerf ophtalmique ; V^2 = nerf maxillaire ; V^3 = nerf ophtalmique ; GT = ganglion trigéminal ; cercle = apex pétreux ; FCM = fosse cérébrale moyenne.

Références

[1] Klossek JM, Serrano E, Desmons C, Percodani J. Anatomie des cavités nasosinusiennes. In : Oto-rhino-laryngologie. Encycl Méd Chir, Paris : Elsevier ; 1997. p. 13, 20-265-A-10.

[2] Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. Neurosurgery 2004 ; 55 : 933–41.

[3] Kennedy DW, Hwang PH. Rhinology. New York – Stuttgart : Thieme ; 2012.

[4] Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Atlas d'anatomie Prométhée. Tête et neuro-anatomie. Paris : Maloine ; 2009.

[5] Kamina P. Anatomie clinique 3° edt. Tête, cou, dos, Tome 2. Paris : Maloine ; 2006.

[6] Wormald PJ. Endoscopic sinus surgery. 2nd ed New York – Stuttgart : Thieme ; 2008.

[7] Rhoton Jr AL. Cranial anatomy and surgical approaches. USA : Lippincott Williams & Wilkins ; 2003.

[8] Eweiss AZ, Ibrahim AA, Khalil HS. The safe gate to the posterior paranasal sinuses : reassessing the role of the superior turbinate. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012 ; 269 : 1451–6.

[9] Karkas A, Rtail R, Reyt E, Timi N, Righini CA. Sphenoid sinus fungus ball. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013 ; 270 : 893–8.

[10] Cloutier T, Pons Y, Blancal JP, Sauvaget E, Kania R, Bresson D, et al. Juvenilenasopharyngeal angiofibroma : does the external approach still make sense ? Otolaryngol Head Neck Surg 2012 ; 147 : 958–63.

[11] Bonneville F, Cattin F, Bonneville JF, Jacquet G, Viennet G, Dormont D et al. Kystes de la poche de Rathke. J Neuroradiol 2003 ; 30 : 238–48.

[12] Matsuo T, Kamada K, Izumo T, Nagata I. Indication and limitations of endoscopic extended transsphenoidal surgery for craniophryngioma. Neurol Med Chir (Tokyo) 2014 ; 54 : 974–82.

[13] Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Snyderman CH, et al. Clival chordomas : A pathological, surgical, and radiotherapeutic review. Head Neck 2014 ; 36 : 892–906.
[14] Fraser JF, Nyquist GG, Moore N, Anand VK, Schwartz TH. Endoscopic endonasal minimal access approach to the clivus : case series and technical nuances. Neurosurgery 2010 ; 66(ONS Suppl 1) : ons150–8.
[15] Karkas A, Righini CA, Spinato L, Lefournier V, Schmerber S. Lésions de l'apex pétreux. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2009 ; 126 : 283–93.
[16] Kamina P. Anatomie clinique. Neuroanatomie, Tome 5. Paris : Maloine ; 2006.
[17] DePowell JJ, Froelich SC, Zimmer LA, Leach JL, Karkas A, Theodosopoulos PV, et al. Segments of the internal carotid artery during endoscopic transnasal and open cranial approaches : can a uniform nomenclature apply to both ? World Neurosurg 2014 ; 82(6S) : S66–71.
[18] Karkas A, Keller JT, Theodosopoulos P, Zimmer LA. Endoscopic endonasal approach to Meckel's cave. In : 5th World Congress for Endoscopic Surgery of the Brain, Skull Base, and Spine and 1st Global Update on FESS, the Sinuses, and the Nose ; 2012, Mar. 29 – Apr. 1 ; Vienna, Austria.
[19] Kassam AB, Prevedello DM, Carrau RL, Snyderman CH, Gardner P, Osawa S, et al. The front door to Meckel's cave : an anteromedial corridor via expanded endoscopic endonasal approach-technical considerations and clinical series. Neurosurgery 2009 ; 64(ONS Suppl 1) : ons71–83.
[20] Theodosopoulos PV, Guthikonda B, Brescia A, Keller JT, Zimmer LA. Endoscopic approach to the infratemporal fossa : anatomic study. Neurosurgery 2010 ; 66 : 196–203.

Espace rétropharyngé

M. Gavid, J.-M. Prades

Anatomie chirurgicale

L'espace rétropharyngé est limité en avant par la loge viscérale du cou, latéralement par le fascia vasculaire et l'artère carotide interne. Les limites postérieures de l'espace rétropharyngé restent controversées dans la littérature : pour certains auteurs [1, 3], cette limite est représentée par le fascia prévertébral alors que d'autres travaux [2, 4] ont démontré la présence d'un fascia intermédiaire ; le fascia alaire situé entre le fascia bucco-pharyngien de la loge viscérale et le fascia prévertébral. Selon Grodinski, le fascia alaire se fixe de chaque côté sur l'extrémité des processus transverses vertébraux, forme la partie antéromédiale des deux fascias vasculaires et passe en arrière de la loge viscérale. Il s'étend de la base du crâne jusqu'en T2 où il fusionne en avant avec le fascia bucco-pharyngien [2] (fig. 2.8). Dans cet espace, se situent

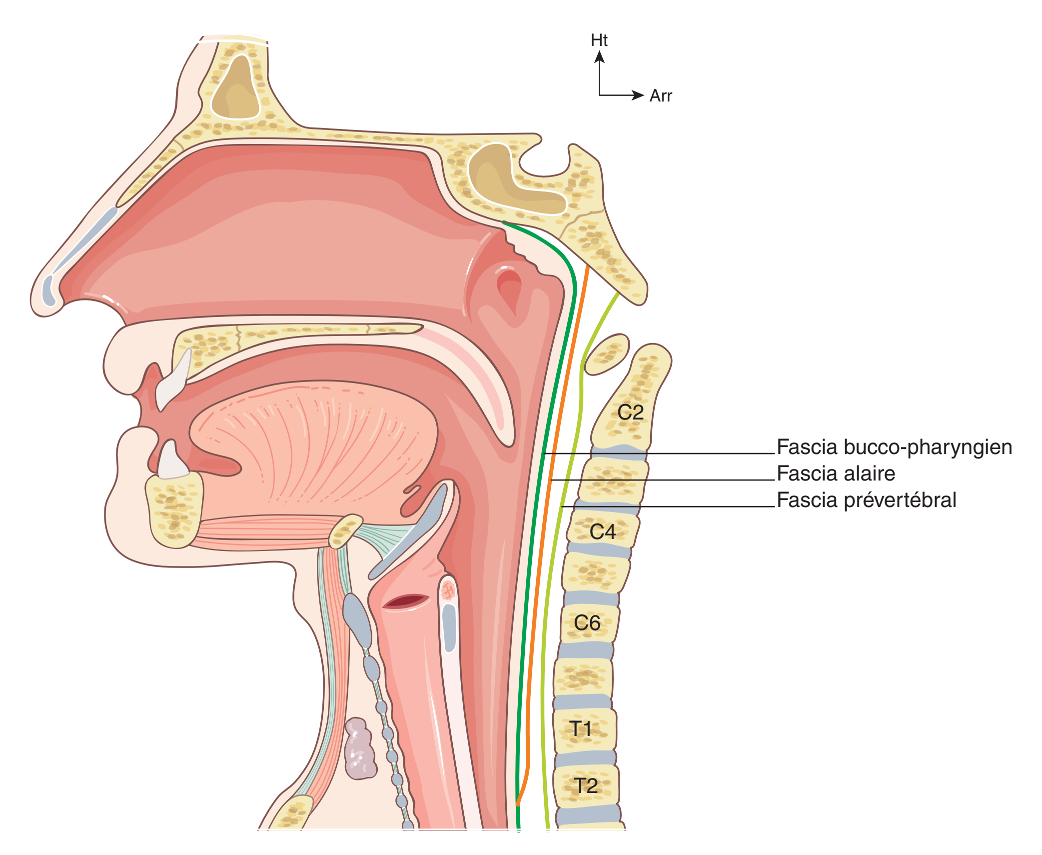


Fig. 2.8.
Coupe sagittale des fascias du cou.

deux groupes de lymphonœuds de chaque côté : un groupe médial bilatéral qui est inexistant chez l'adulte et un groupe latéral bilatéral en avant des muscles long du cou [3]. On peut retrouver de 0 à 3 lymphonœuds dans le groupe latéral chez un adulte. Ces lymphonœuds sont toujours situés au-dessus de C3 [4], et participent au drainage lymphatique du nasopharynx, des cavités naso-sinusiennes en particulier ethmoïdales, de l'oropharynx et de l'hypopharynx.

L'évidement de la loge rétropharyngée latérale est, de par ses rapports anatomiques, une chirurgie à risque nécessitant un repérage préalable précis des éléments vasculo-nerveux. Deux types de chirurgies ont été décrits dans la littérature. Tout d'abord, une exérèse de la loge rétropharyngée latérale peut être réalisée dans le même temps que l'exérèse de la tumeur primitive lors d'une pharyngolaryngectomie totale ou lors d'une bucco-pharyngectomie avec ostéotomie mandibulaire, permettant alors un abord large et direct de l'espace rétropharyngé [5]. La dissection des lymphonœuds rétropharyngés peut également être effectuée de façon élective lors d'un curage ganglionnaire [6]. Selon Ozlugedik, en 2005, qui décrit deux approches différentes (médiale et latérale), la clé d'une exérèse de ces lymphonœuds réside dans l'identification et la dissection en avant du fascia alaire [7]. Après avoir récliné le muscle digastrique, les muscles styloïdiens et le nerf hypoglosse vers le haut, la loge viscérale en dedans et en avant, la dissection doit permettre de repérer soigneusement l'artère carotide interne et le tronc sympathique cervical avec son ganglion supérieur. Il s'agit ensuite de repérer à hauteur du ganglion cervical supérieur le fascia alaire et de disséquer en avant de celui-ci et de bas en haut l'espace rétropharyngé latéral (fig. 2.9).

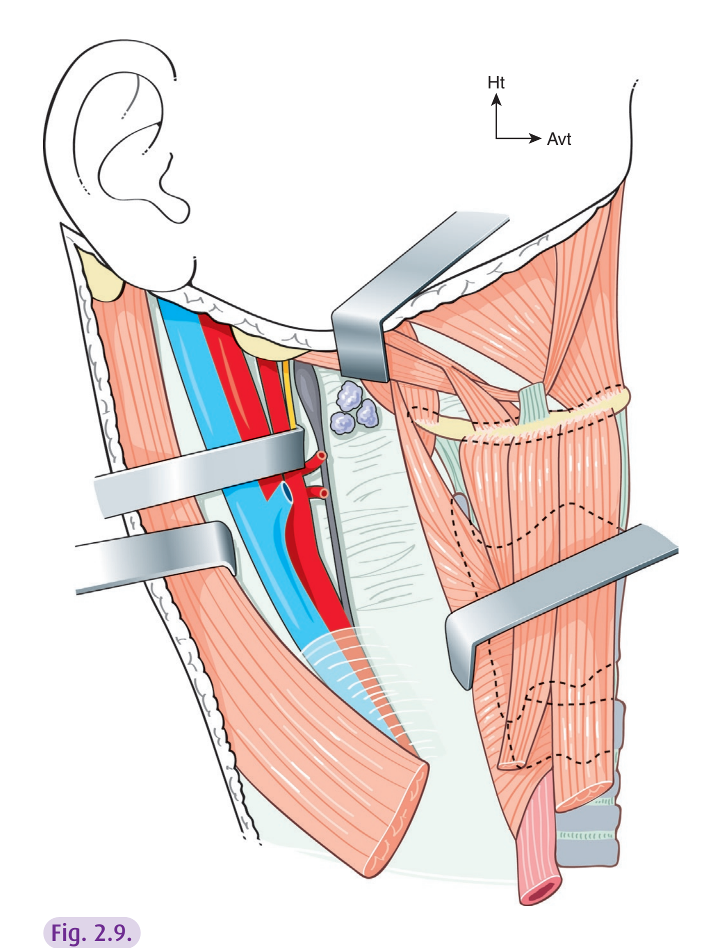


Fig. 2.9.
Schéma anatomique : voie d'abord chirurgicale (voie médiale).

Adénopathies rétropharyngées dans les cancers des VADS : de la prévalence au diagnostic

La prévalence exacte de l'atteinte des adénopathies rétropharyngées dans les carcinomes épidermoïdes (CE) des VADS reste difficile à évaluer. Hasegawa, en 1994, retrouve une prévalence de 50 % d'atteinte des adénopathies rétropharyngées dans les CE de stade évolué (III ou IV) de l'oropharynx et de l'hypopharynx [8]. Byers décrit, en 1988, 4 % d'atteintes des adénopathies rétropharyngées dans les CE de la paroi pharyngée classées cN0 et Amatsu, en 2001, 20 % dans les CE de l'hypopharynx et de l'œsophage cervical [9, 10].

Une atteinte des adénopathies rétropharyngées peut se traduire cliniquement par une douleur occipito-pariétale et une raideur nucale. Toutefois, ces symptômes ne sont pas pathognomoniques et une imagerie à la recherche d'un envahissement des adénopathies rétropharyngées est indispensable chez les patients considérés comme à risque [4].

Définir une population à risque d'atteinte des adénopathies rétropharyngées dans les CE des VADS reste difficile. Toutefois, au regard de la littérature, les patients présentant un stade tumoral évolué au diagnostic (T3 ou T4) sont considérés à risque (OR = 5,6) [11]. Les localisations tumorales préférentielles à l'origine de ces adénopathies sont l'oropharynx avec en particulier la paroi pharyngée postérieure, mais également l'hypopharynx avec en particulier la zone rétrocricoïdienne et la paroi hypopharyngée postérieure. Le stade clinique N0 ne permet pas de présumer d'une absence d'envahissement carcinomateux des adénopathies rétropharyngées [12, 13].

Nombreux sont les auteurs qui ont cherché à définir radiologiquement l'atteinte des adénopathies rétropharyngées. La TDM ne présente pas une précision suffisante pour identifier ces adénopathies avec une sensibilité de 50 %, une spécificité de 70 % [14]. La PET-TDM prend ici toute son importance : une association IRM et PET-TDM permet de diagnostiquer l'envahissement carcinomateux

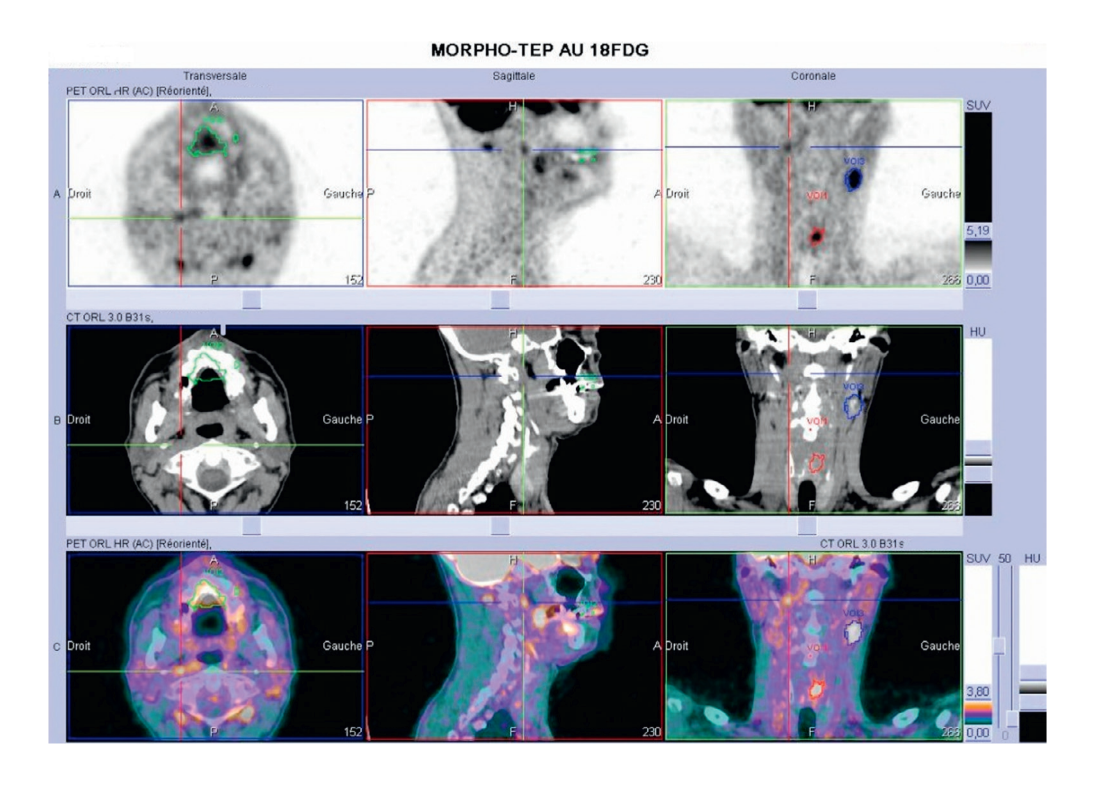


Fig. 2.10.

Imagerie par PET-TDM d'une adénopathie rétropharyngée droite métastatique d'un carcinome épidermoïde.

des adénopathies rétropharyngées avec une sensibilité de 89 %, une spécificité de 86 %, une VPP de 73 % et une VPN de 95 % [15] (fig. 2.10).

Traitement et impact sur la survie

Dans la littérature, les différentes études rétrospectives révèlent que l'envahissement des adénopathies rétropharyngées est un facteur de mauvais pronostic, quel que soit le statut HPV de la tumeur initiale [16]. Les travaux sur la survie montrent une diminution à 29 % (versus 44 %) de la survie globale à 5 ans chez les patients porteurs de métastase ganglionnaire rétropharyngée de CE, une augmentation du risque de métastase à distance à 47 % (versus 18 %) [17].

En conclusion, en cas d'identification d'une métastase ganglionnaire rétropharyngée, les auteurs s'accordent pour établir qu'un traitement spécifique est indispensable : l'exérèse des adénopathies rétropharyngées doit être effectuée au cours de la chirurgie tumorale ou ganglionnaire cervicale ; en cas de traitement médical ou dans le cadre d'une radiothérapie complémentaire, les adénopathies rétropharyngées doivent être incluses dans le protocole de traitement. La présence d'adénopathies rétropharyngées pourrait correspondre à un 7e secteur de nœud lymphatique qui doit être systématiquement recherché sur les imageries.

Références

[1] Charpy A. Traité d'Anatomie humaine, Tome 2. Paris : Masson et al ; 1901.

[2] Grodinski M, Holyoke EA. The fasciae and fascial spaces of head, neck and adjacent regions. Am J Anat 1938 ; 63 : 367–93.

[3] Rouvière H, Delmas A. Anatomie humaine, Tome 1. Paris : Masson et al ; 1991 12ème édition.

[4] Hakan Coskun H, Medina JE, Robbins KT, Rodrigo JP, Strojan P, Suarez C, et al. Retropharyngeal lymph node metastases in head and neck malignancies. Head Neck 2011 ; 33(10) : 1520–9.

[5] Yoshimoto S, Kawabata K. Retroparyngealnode dissection during total pharyngolaryngectomy for hypopharyngeal cancer. Auris Nasus Larynx 2005 ; 32(2) : 163–7.

[6] Vasan NR, Medina JE. Retropharyngeal node dissection. Op Techn Otolaryngol 2004 ; 15 : 180–3.

[7] Ozlugedik S, Ibrahim Acar H, Apaydin N, Firat Esmer A, Tekdemir I, Elhan A, et al. Retropharyngeal space and lymph nodes : an anatomical guide for surgical dissection. Acta Otolaryngol 2005 ; 125(10) : 1111–5.

[8] Hasegawa Y, Matsuura H. Retropharyngeal node dissection in cancer of the oropharynx and hypopharynx. Head Neck 1994 ; 16(2) : 173–80.

[9] Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective neck dissection. Head Neck 1994 ; 16 : 173–80.

[10] Amatsu M, Mohri M, Kinishi M. Significance of retropharyngeal node dissection at radical surgery for carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus. Laryngoscope 2001 ; 111(6) : 1099–103.

[11] Tauzin M, Rabalais A, Hagan JL, Wood CG, Ferris RL, Walvekar RR. PET-CT staging of the neck in cancers of the oropharynx : patterns of regional and retropharyngeal nodal metastasis. World J Surg Oncol 2010 ; 8 : 70.

[12] Debnam JM, Guha-Thakurta N. Retropharyngeal and prevertebral spaces : anatomic imaging and diagnosis. Otolaryngol Clin North Am 2012 ; 45(6) : 1293–310.

[13] 1 Shimizu K, Inoue H, Saitoh M, Ohtsuki N, Ishida H, Makino K. Distribution and impact of lymph node metastases in oropharyngeal cancer. Acta Otolaryngol 2006 ; 126(8) : 872–7.

[14] Morrissey DD, Talbot JM, Cohen JI, Wax MK, Andersen PE. Accuracy of computed tomography in determining the presence or absence of metastatic retropharyngeal adenopathy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000 ; 126(12) : 1478–81.

[15] Chu HR, Kim JH, Yoon DY, Hwang HS, Rho YS. Additional diagnostic value of (18)F-FDG PET-CT in detecting retropharyngeal nodal metastases. Otolaryngol Head Neck Surg 2009 ; 141(5) : 633–8.

[16] Tang C, Komakula S, Chan C, Murphy JD, Jiang W, Kong C, et al. Radiologic assessment of retropharyngeal node involvement in oropharyngeal carcinomas stratified by HPV status. Radiother Oncol 2013 ; 109(2) : 293–6.

[17] McLaughlin MP, Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, McCarty PJ, Cassisi NJ, et al. Retropharyngeal adenopathy as a predictor of outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 1995 ; 17(3) : 190–8.

Actualités anatomo-pathologiques. Prélèvements tumoraux et préservation, examens extemporanés, immunohistochimie. Tumorothèques et collections tumorales

C. Badoual, M. Lefevre

En pathologie ORL, comme c'est le cas dans les autres organes, la classification des cancers évolue. Ainsi, on identifie de nouveaux sous-types de tumeurs, comme par exemple les carcinomes de la ligne médiane NUT ou les carcinomes sécrétoires en pathologie des glandes salivaires. Ces différents types histologiques sont souvent associés à des signatures moléculaires qui prennent une place de plus en plus importante dans la prise en charge de ces cancers. Nous présenterons les sous-types reconnus par la communauté médicale, et diagnostiqués en routine. Depuis la rédaction de l'OMS 2005, la place du *Human Papilloma Virus* a pris une place importante dans la cancérogenèse des tumeurs, nous ne traiterons pas des différents tests proposés en anatomopathologie, car ils sont largement présentés dans les chapitres dédiés à ce virus. Aucune information récente n'a été publiée quant à la place de l'extemporané dans la prise des différents cancers, cette technique, comme la cytologie restant un sujet de controverses, en particulier en fonction des pays. Enfin, nous présenterons la technique de biopsie liquide et aborderons succinctement le rôle essentiel des tumorothèques.

Nouvelles entités

NUT midline carcinoma ou carcinome de la ligne médiane NUT

NUT midline carcinoma ou carcinome de la ligne médiane NUT est une entité rare définie par une anomalie génétique résultant de la fusion entre le gène NUT (*Nuclear Protein in Testis :* protéine nucléaire des cellules germinales, testiculaires) et les gènes BRD4 ou BRD3 (dans 75 % des cas) (t(15; 19) (q13; p13.1)). Dans 25 % des cas, les « variants » NUT, le gène NUT est fusionné avec un autre gène, inconnu [1].

Vingt à 30 cas sont rapportés chaque année aux États-Unis. Les sites les plus fréquemment atteints sont la tête et le cou (35 % des cas) ainsi que le médiastin, mais tous les sites le long de la ligne médiane sont possibles [2, 3]. L'âge moyen au diagnostic est de 17 ans, mais des patients beaucoup plus âgés ont été rapportés, de même que des enfants.

Histologiquement, le carcinome de la ligne médiane NUT est peu différencié et comporte souvent des secteurs de différenciation malpighienne abrupte rappelant les corpuscules de Hassal du thymus [2, 3]. Ces îlots malpighiens ne sont pas spécifiques mais doivent faire évoquer le diagnostic. Les cellules tumorales sont détectées par les anticorps anti-kératines (CK7, CK20), anti-p63, anti-ACE et CD34. La positivité de l'anticorps anti-NUT confirme le diagnostic [4] (cet anticorps n'est pas disponible sur tous les sites, la majorité des anatomopathologistes du réseau REFCOR en disposent).

Les diagnostics différentiels sont nombreux : SNUC, PNET/sarcome d'Ewing, rhabdomyosarcome, mélanome, esthésioneuroblastome et lymphomes.

Le carcinome de la ligne médiane NUT est de mauvais pronostic, ne répondant que très peu aux chimiothérapies classiques et souvent diagnostiqués à des stades avancés. Dans certains cas, il peut exister une réponse

initiale, mais la récidive est rapide et fatale. La survie moyenne est de 6–9 mois [5]. Des thérapies ciblées sont en cours de développement tels les inhibiteurs de bromo-domaines (BETi) et les inhibiteurs des histones-déacétylase (HDACi) [6].

Carcinome sécrétoire des glandes salivaires ou MASC (*mammary analog secretory carcinoma*)

Le carcinome sécrétoire ou carcinome salivaire sécrétoire analogue des carcinomes sécrétoires mammaires ou MASC (*Mammary Analog Secretrory Carcinoma*) est une entité récemment décrite : la première description date de 2010 par Skalova et al. [7]. Cette entité n'apparaît pas dans la dernière classification OMS des tumeurs de la tête et du cou (édition 2005) [2]. Ce nom a été adopté en raison de la ressemblance morphologique mais également génétique entre cette lésion salivaire et les carcinomes mammaires sécrétoires. En effet, la même translocation t(12 ; 15)(p13 ; q25) est observée, réalisant une fusion entre les gènes ETV6et NTRK3 (ou NTRK4) [8].

Cependant, cette translocation n'est pas spécifique des carcinomes sécrétoires, elle est en effet retrouvée dans certaines tumeurs mésenchymateuses (fibrosarcome congénital/néphrome mésoblastique congénital) et leucémies [8].

La parotide est la glande salivaire la plus souvent atteinte, les glandes salivaires accessoires peuvent l'être également. Dans la très grande majorité des cas, la lésion est de bas grade, le pronostic est alors bon, les récidives et les métastases étant rares. Les cas rapportés se comportent comme les carcinomes à cellules acineuses. De rares cas sont de mauvais pronostic, de haut grade [9].

Histologiquement, le carcinome sécrétoire salivaire est d'architecture nodulaire, micro- ou macrokystique, parfois papillaire, évoquant un carcinome à cellules acineuses et les cystadénocarcinomes cribriformes de bas grade. Les cellules sont régulières, les cytoplasmes sont éosinophiles, les noyaux petits et monotones. L'étude immunohistochimique montre un net marquage par les anticorps anti-protéine S100, anti-vimentine et anti-CK19. La positivité de l'anticorps anti-mammoglobine est un argument de plus pour le diagnostic, mais cette positivité n'est pas spécifique de ce diagnostic [10]. Si le diagnostic de carcinome sécrétoire est évoqué devant l'aspect morphologique et le profil immunohistochimique, il convient de rechercher la translocation t(12 ; 15) ETV6-NTRK3 soit par FISH, soit par PCR, seule la mise en évidence de cette translocation permet d'affirmer le diagnostic [11].

Nouveautés en immunohistochimie

- Anticorps anti-P40 : isoforme de P63, aussi sensible mais plus spécifique des cellules malpighiennes.
- Anticorps anti-NUT : cf. supra.

Nouveautés en biologie moléculaire

La translocation MECT1-MAML2 dans les carcinomes muco-épidermoïdes des glandes salivaires

Les carcinomes muco-épidermoïdes des glandes salivaires correspondent à l'histologie la plus fréquente des cancers des glandes salivaires. Ils sont caractérisés par une translocation t(11; 19)(q21; p13) résultant d'une fusion génique MECT1-MAML2 (*mucoepidermoid carcinoma translocated 1 - master mind-like gene family* 2). Cette translocation intervient dans sa tumorigenèse. La fusion des gènes MECT1-MAML2 est hautement spécifique du carcinome muco-épidermoïde et est retrouvée dans environ 53 % des cas. La présence de la translocation est significativement associée aux carcinomes muco-épidermoïdes de bas grade (p = 0,001) et le groupe des patients porteurs de la translocation tend à une meilleure survie globale et sans récidive (non significatif). L'absence de MECT1-MAML2 semble être un facteur de mauvais pronostic [12].

Les adénomes pléomorphes

Ils présentent des translocations spécifiques impliquant PLAG1 et HMGA2 dans 70 % des cas, ces remaniements correspondent à « une signature moléculaire » [13–16]. En cas de difficulté diagnostique, la détection de ces réarrangements par RT-PCR ou FISH pourrait être très intéressante.

Nouvelles techniques

Les cellules tumorales circulantes (CTC)

Aussi appelées micrométastases sanguines, elles ont été détectées chez des patients atteints de différentes tumeurs solides et en particulier dans les adénocarcinomes. Elles peuvent être mises en évidence par cytométrie de flux ou RT-PCR. Ces cellules sont le plus souvent phénotypiquement

similaires à celle trouvées au niveau des sites tumoraux primitifs ou secondaires [17]. Dans les cancers du sein, urologiques et colorectaux, le nombre de ces cellules semble associé au stade de la maladie ainsi qu'au nombre de sites métastatiques. En revanche, en pathologie ORL, les CTC ne sont pas à l'heure actuelle utilisées car les résultats obtenus, en fonction des différentes techniques, restent contradictoires.

L'ADN circulant

Dans le corps entier, les cellules normales et tumorales sont dégradées et une partie de leur matériel génétique se retrouve dans le sang. En recueillant du sang, si de l'ADN tumoral est détecté, cela signifie que des cellules tumorales sont présentes dans l'organisme. Cependant, à l'heure actuelle, seule la détection des anomalies moléculaires est possible. Compte tenu de cette restriction, cette technique, en cours de développement n'a pas de place, pour l'instant, dans la prise en charge des cancers en ORL [18].

Tumorothèques et collections tumorales

Les tumorothèques ont été définies par l'INCa comme « des infrastructures organisées pour la cryoconservation d'échantillons tumoraux de patients atteints de cancer, en réponse à des obligations médicales et sanitaires, et à des objectifs scientifiques ». La mission dite sanitaire des tumorothèques est inscrite au sein du dispositif d'autorisation des établissements de santé pour le traitement du cancer. À ce titre, la cryopréservation doit être garantie dans le cas où elle s'avère être un pré-requis à la réalisation des examens moléculaires permettant d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients. En parallèle, la mission scientifique relève d'une démarche stratégique visant à préserver des échantillons biologiques destinés à des programmes de recherche en cancérologies inhérents aux différentes équipes de recherche. À l'heure actuelle, aucune obligation de congélation n'est stipulée en pathologie ORL. Cependant, dans le cadre de protocoles de recherche, des congélations peuvent être effectuées, après obtention du consentement des patients.

Références

[1] Online 'Mendelian Inheritance in Man' (OMIM) 608963.

[2] French CA. NUT midline carcinoma. Cancer Genet Cytogenet Nov 2010; 203(1) : 16–20, doi : 10.1016/j.cancergencyto.2010.06.007. PMC 3000636.PMID 20951314.

[3] French CA. Demystified molecular pathology of NUT midline carcinomas. J Clin Pathol Jun 2010; 63(6) : 492–6, doi : 10.1136/jcp.2007.052902. PMID 18552174.

[4] French CA. The importance of diagnosing NUT midline carcinoma. Head Neck Pathol 2013; 7(1) : 11–6doi : 10.1007/s12105-013-0428-1. PMC 3597165.PMID 23463074.edit.

[5] NEJM 367 : 647 doi : 10.1056/NEJMra1112635.

[6] Stelow EB. A review of NUT midline Carcinoma. Head Neck Pathol 2011; 5 : 31–5, doi : 10.1007/s12105-010-0235-x.

[7] Skálová A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordonez B, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene : a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. Am J Surg Pathol 2010; 34 : 599–608.

[8] Skálová A. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland origin : an update and expanded morphologic and immunohistochemical spectrum of recently described entity. Head Neck Pathol 2013; 7 : S30–6.

[9] Skálová A, Vanecek T, Majewska H, Laco J, Grossmann P, Simpson RH, et al. Mammary analog secretory carcinoma of salivary glands with high-grade transformation : report of 3 cases with the ETV6-NTRK3 gene fusion and analysis of TP53, β-catenin. EGFR, and CCND1 genes. Am J Surg Pathol 2014; 38 : 23–33.

[10] Bishop JA, Yonescu R, Batista D, Begum S, Eisele DW, Westra WH. Utility of mammaglobin immunohistochemistry as a proxy marker for the ETV6-NTRK3 translocation in the diagnosis of salivary mammary analogue secretory carcinoma. Hum Pathol 2013; 44 : 182–8.

[11] Sethi R, Kozin E, Remenschneider A, Meier J, Vanderlaan P, Faquin W, et al. Mammary analogue secretory carcinoma : update on a new diagnosis of salivary gland malignancy. Laryngoscope 2014; 124 : 188–95.

[12] Fihri B., Vergez S., Uro-coste E., Serrano E., Vairel B. La translocation MECT1-MAML2 dans les carcinomesmuco-épidermoïdes des glandes salivaires : implications diagnostique et pronostique. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale* vol 131, issue 4 supplement, octobre 2014 : A38

[13] Kas K, Voz ML, Roijer E, et al. Promoter swapping between the genes for a novel zinc finger protein and beta-catenin in pleiomorphic adenomas with t(3; 8)(p21; q12) translocations. Nat Genet 1997; 15 : 170–4.

[14] Voz ML, Agten NS, Van de Ven WJ, Kas K. PLAG1, the main translocation target in pleomorphic adenoma of the salivary glands, is a positive regulator of IGF-II. Cancer Res 2000; 60 : 106–13.

[15] Voz ML, Astrom AK, Kas K, Mark J, Stenman G, Van de Ven WJ. The recurrent translocation t(5; 8)(p13; q12) in pleomorphic adenomas results in upregulation of PLAG1 gene expression under control of the LIFR promoter. Oncogene 1998; 16 : 1409–16.

[16] Astrom AK, Voz ML, Kas K, et al. Conserved mechanism of PLAG1 activation in salivary gland tumors with and without chromosome 8q12 abnormalities : identification of SII as a new fusion partner gene. Cancer Res 1999; 59 : 918–23.

[17] 1 Mydlarz WK. Hennessey PT, Wang H, Carvalho AL, Califano JA. Head Neck 2014; http://dx.doi.org/10.1002/hed.23842. [Epub ahead of print] Jul 3.

[18] Kulasinghe A, Perry C, Jovanovic L, Nelson C, Punyadeera C. Circulating Tumour Cells in Metastatic Head and Neck Cancers. Int J Cancer 2015 Jun 1; 136(11) : 2515–23.

Les cancers rares de la tête et du cou - Organisation nationale de leur prise en charge

B. Baujat

Les cancers ORL sont majoritairement des carcinomes épidermoïdes des VADS, dont les principaux facteurs de risque sont le tabac et l'alcool. Les cancers indifférenciés du nasopharynx sont rares en Europe, mais endémiques dans d'autres régions du globe. En dehors de ces deux pathologies, les tumeurs malignes rencontrées au niveau de la tête et du cou sont rares par leur histologie et/ou leur localisation. Elles représentent moins de 10 % des cancers ORL (environ 2 000 cas/an en France). Ce sont les cancers des glandes salivaires, les cancers des fosses nasales et des sinus, les cancers de l'oreille, et les cancers des VADS de type histologique rare. La rareté de ces cancers est un obstacle à la recherche. Les traitements utilisés reposent sur de faibles niveaux de preuve. Pour la plupart des histologies rencontrées, la chimiothérapie a une efficacité faible ou aléatoire. Leur pronostic reste sévère. Il apparaissait donc nécessaire de fédérer les équipes, dans un premier temps à l'échelon national pour améliorer les connaissances épidémiologiques et la prise en charge de ces pathologies et pour faire émerger des projets de recherche. Ce type d'organisation est novateur, tend à émerger dans d'autres pathologies et dans d'autres pays sous différentes formes. Au niveau européen, la campagne Rare Cancers Europe http://www.rarecancerseurope.org vise à regrouper et promouvoir les différentes initiatives autour des cancers rares.

En réponse à un appel à projet de l'Institut National du Cancer (INCa) en 2007, le projet REFCOR a vu le jour. Il a à nouveau été financé en 2010 par l'INCa [1].

Le réseau national des cancers rares

Si le financement de l'INCa est versé au centre national qui redistribue les fonds aux centres régionaux, le fonctionnement du REFCOR passe par une association régie par la loi du 1er juillet 1901. Celle-ci comprend des membres de droit et de membres ordinaires. Ce groupe est organisé autour d'un conseil scientifique et d'un conseil d'administration dont les membres sont périodiquement élus. Le conseil scientifique a pour mission de sélectionner les projets de recherche clinique et ou fondamentale qui lui sont adressés. Au sein de chaque inter-région, au minimum trois des spécialités suivantes doivent être représentées : ORL, radiothérapie, oncologie, anatomopathologie, chirurgie maxillofaciale, radiologie ou médecine isotopique. La liste des médecins référents des centres hospitalo-universitaires et des centres de lutte contre le cancer impliqués dans le réseau est accessible sur le site internet de l'Institut National du Cancer : http://e-cancer.fr/soins/prise-en-charge-specifique/cancers-rares/ et sur le site http://refcor.org. Ainsi, le conseil d'administration a un pouvoir décisionnel sur l'utilisation des fonds alloués au centre national.

Les objectifs principaux de ce réseau étaient :

- la création d'une base de données nationale référençant les cas et intégrant des données épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques (tumorothèque virtuelle);
- la mise en place d'un groupe d'experts anatomopathologistes (le REFCORpath) pour aider au diagnostic de ces lésions rares;
- l'édition de recommandations nationales;
- la mise en place de centres de référence avec des RCP de recours « cancers ORL rares » à l'échelon régional et national;
- la communication et le soutien d'associations de malades.

Organisation de la base de données

La base de données du REFCOR permet de colliger au sein de chaque centre des informations socio-démographiques, épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. Elle permet de renseigner des données de suivi. Elle localise les échantillons tumoraux stockés. Elle a reçu l'avis favorable du CCTIRS n°11 337 et l'autorisation CNIL DR 2012-070. Elle a pour premier objectif de permettre des études translationnelles intégrant les informations cliniques et anatomopathologiques : pour une histologie donnée, après acceptation du projet par le conseil scientifique du réseau, la base permet de générer des demandes de relecture à visée scientifique

qui sont adressées à l'anatomopathologiste initial, afin qu'il envoie le matériel demandé pour une relecture centralisée et d'éventuelles analyses complémentaires.

Organisation de la relecture anatomopathologique

Le réseau REFCORpath regroupe les médecins anatomopathologistes compétents dans le domaine des cancers ORL rares [2]. À la demande d'un médecin anatomopathologiste ou d'un clinicien, chacun des experts peut donner un avis lors d'une relecture (2e lecture). La liste des experts du groupe est accessible sur le site internet de l'INCa : http://e-cancer.fr/soins/prise-en-charge-specifique/cancers-rares/. Le circuit des prélèvements nécessitant une relecture systématique est le suivant : les demandes de relecture doivent être faites par le clinicien ou l'anatomopathologiste, par l'intermédiaire de la base de données REFCOR. Un courrier est généré pour l'anatomopathologiste qui a réalisé la première lecture en lui proposant de choisir un relecteur parmi la liste des experts du groupe. Un remboursement forfaitaire pour compenser les frais d'envoi est prévu. Si le relecteur estime que le diagnostic est difficile, un troisième niveau de relecture est prévu : la lame est numérisée puis mise sur le site REFCORpath, afin de permettre une relecture collégiale. Le groupe organise de plus des réunions, au moins bi-annuelles, où les cas difficiles peuvent également être soumis. Une autre mission du groupe REFCORpath est l'organisation de la relecture des lames des patients inclus dans les protocoles de recherche. La demande est également faite dans la base de données. Un courrier adapté est généré pour demander à l'anatomopathologiste qui a réalisé la première lecture d'envoyer le matériel nécessaire à l'équipe porteuse du projet.

Organisation des recommandations

Quatre groupes d'experts ont travaillé en 2009 sur la rédaction de recommandations de pratique clinique. Pour chaque recommandation, un groupe de travail et un groupe de lecture ont été constitués. La méthodologie s'est appuyée sur le guide d'analyse de la littérature de l'ANAES. Une recommandation sur chaque thématique a été rédigée : cancers des glandes salivaires, cancers des fosses nasales et des sinus, cancers de l'oreille, et cancers des VADS de type histologique rare. Ces recommandations sont accessibles sur le site http://www.orlfrance.org. Elles devront être actualisées en 2015.

Organisation des RCP nationales

Tandis que les RCP régionales sont de la responsabilité des coordonnateurs régionaux, les RCP nationales, organisées par l'Institut Gustave Roussy, centre national, permettent aux médecins des centres régionaux de soumettre des dossiers complets via un site dédié et de discuter entre experts deux fois par mois pour proposer une stratégie thérapeutique consensuelle et/ou une inclusion dans un protocole de recherche.

Communication et soutien d'associations de patients

Le REFCOR a son site internet, http://refcor.org, comportant un accès grand public et un accès professionnel. Une association de patients, CORASSO, se crée. Un accès au site lui sera offert. La création de ce type d'association est une demande très forte de l'INCa. Elle a pour objectif d'améliorer la communication des patients entre eux et avec les médecins.

Perspectives offertes par cette organisation

Avec plus de 2 800 patients inclus dans la base de données en octobre 2014, la base de données nationale du REFCOR est un outil très prometteur pour réaliser des études épidémiologiques et transversales : de nombreuses études ont été initiées sur différentes histologies (carcinome adénoïde kystique, mucoépidermoïde, *Mammary Analogue Salivary Carcinoma*…). Un certain nombre de publications ont déjà vu le jour [3–8]. Le réseau vient d'être labélisé par l'INCa, avec à la clé la perspective d'un financement pérenne. L'organisation en réseau permet de promouvoir des PHRC nationaux. L'accès aux plateformes de génomique est un objectif fondamental : le regroupement des centres en réseau permet de constituer des cohortes de tumeurs rares. La localisation des prélèvements par la base de données et la possibilité de défraiement des anatomopathologistes pour l'envoi des prélèvements ouvrent la possibilité de rechercher sur des tumeurs rares la présence de mutations accessibles à une thérapie ciblée, ou la présence de génome de virus oncogènes.

Au total, cette organisation est une opportunité d'accélérer la recherche dans le domaine des tumeurs rares et d'améliorer leur prise en charge.

Références

[1] Baujat B, Thariat J, Baglin AC, Costes V, Testelin S, Reyt E, et al. Les Membres du Refcor. Rare tumors of the head and neck; on behalf of the REFCOR, the French Network of rare head and neck tumors. Bull Cancer 2014; 101 : 411–23.

[2] Badoual C, Baglin AC, Wassef M, Thariat J, Reyt E, Janot F, et al. les membres du REFCOR. Pathologists and the French network of expertise on rare cancers ENT : The REFCOR path. Ann Pathol 2014; 34 : 64–9.

[3] Cerda T, Sun XS, Vignot S, Marcy PY, Baujat B, Baglin AC, et al. A rationale for chemoradiation (vs radiotherapy) in salivary gland cancers? On behalf of the REFCOR (French rare head and neck cancer network). Crit Rev Oncol Hematol 2014; 91 : 142–58.

[4] Troussier I, Barry B, Baglin AC, Leysalle A, Janot F, Baujat B, et al. Target volumes in cervical lympadenopathies of unknown primary : toward a selective customized approach? On behalf of REFCOR. Cancer Radiother 2013; 17 : 686–94.

[5] Michel J, Taïeb D, Jolibert M, Torrents J, Wassef M, Morange I, et al. Sinonasal paraganglioma with long-delayed recurrence and metastases : genetic and imaging findings. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98 : 4262–6.

[6] Jégoux F, Métreau A, Louvel G, Bedfert C. Paranasal sinus cancer. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2013; 130 : 327–35.

[7] Thariat J, Schouman T, Brouchet A, Sarini J, Miller RC, Reychler H, et al. Osteosarcomas of the mandible : multidisciplinary management of a rare tumor of the young adult a cooperative study of the GSF-GETO, Rare Cancer Network. GETTEC/REFCOR and SFCE. Ann Oncol 2013; 24 : 824–31.

[8] Thariat J, Badoual C, Faure C, de Mones E, Butori C, Santini J, et al. Basaloid squamous cell carcinomas of the head and neck. Bull Cancer 2009; 96 : 989–1004.

Carcinomes neuroendocrines ORL

J. Thariat, C. Badoual

Les tumeurs neuroendocrines sont des tumeurs principalement localisées en gastroentérologie et en pneumologie. En pathologie ORL, les tumeurs à différenciation neuroendocrines sont plus rares. Du fait de leur relative rareté, leur classement histologique est moins consensuel, en pathologie ORL, cette classification a été établie par analogie avec celle des tumeurs neuroendocrines des sites les plus fréquents, en particulier pulmonaire. La classification des tumeurs neuroendocrines repose sur la description histologique et sur leur profil immunohistochimique. Ainsi, on trouve des tumeurs considérées comme de très bas grade (carcinoïdes) et des tumeurs malignes agressives (carcinomes neuroendocrines à petites cellules) qui auront des évolutions cliniques très diverses. Environ 1 000 cas de tumeurs neuroendocrines localisées au niveau des voies aéro-digestives supérieures (VADS) ont été publiés, plus de la moitié d'entre eux étaient localisés au niveau du larynx. Une recherche de la littérature a été réalisée pour les mots « carcinomes épidermoïdes », « basaloïdes » et « tête et cou/voies aéro-digestives supérieures » dans la base MedLine Database de la National Library of Medicine entre 1991 et 2014. Cet article présente les controverses qui persistent au sujet de la classification de ces tumeurs et évalue les implications thérapeutiques que cela constitue au regard des recommandations du REFCOR de 2008.

Tumeurs neuroendocrines

Diagnostic et classification

L'âge de découverte est le plus souvent compris entre 40 et 80 ans avec une moyenne dans les environ de 60 ans et le sex-ratio est de 3 : 1. Le tabagisme est le principal facteur de risque associé à ces tumeurs, retrouvé dans 60 à 100 % des cas. Il est à noter que certains carcinomes à petites cellules peuvent être associés à une infection par *Human Papilloma Virus* (HPV) au niveau de l'oropharynx ou dans d'autres localisations [1–3]. En cas d'infection par HPV, le pronostic ne serait pas modifié, contrairement, à ce qui est observé pour les carcinomes épidermoïdes conventionnels. La symptomatologie clinique des tumeurs neuroendocrines ORL n'est pas spécifique, il est important cependant de déterminer s'il s'agit d'une tumeur primitive ou secondaire. Le diagnostic repose le plus souvent sur la biopsie d'une lésion sous muqueuse, bombante en surface. Dans ses localisations laryngées, l'aspect est volontiers pseudo-angiomateux. Un syndrome paranéoplasique est parfois décrit (OMS 2005). Les carcinomes neuroendocrines des VADS métastasent dans 90 % des cas et principalement au niveau du foie, des poumons, des os ou du cerveau. Le bilan d'extension est large et comprend une TDM thoraco-abdominale et cérébrale et un TEP-FDG. Des investigations

biologiques sont nécessaires et fortement recommandées : LDH, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, albuminémie, natrémie, dosage de la calcitonine.

Histologiquement, la différenciation neuroendocrine doit être suspectée devant une prolifération cellulaire épithéliale se regroupant en nids, en travées avec parfois la formation de glandes et/ou de rosettes. Il s'agit de tumeurs le plus souvent richement vascularisées. Les cellules ont des aspects cytologiques variables en fonction du sous-type tumoral. Sur le plan immunohistochimique, ces cellules sont marquées non seulement par les anticorps anti-pancytokératine (AE1/AE3) mais aussi par les anticorps anti-synaptophysine, chromogranine, NSE, NCAM (CD56), montrant la différenciation neuroendocrine. Enfin les cellules tumorales sont parfois marquées par les anticorps anti sérotonine, calcitonine, bombésine et somatostatine. La classification OMS 2005 est actuellement celle qui fait référence et décrit cinq types de tumeurs neuroendocrines : (a) carcinoïde typique, (b) carcinoïde atypique, (c) carcinome neuroendocrine à petites cellules, (d) carcinome neuroendocrine à petites cellules mixte avec carcinome neuroendocrine non à petites cellules, (e) paragangliome. Nous n'aborderons pas les paragangliomes dans ce texte car il s'agit de tumeurs à part, majoritairement bénignes, qu'il convient de dissocier des autres tumeurs neuroendocrines. Le grand problème majeur de cette classification est l'absence d'identification claire des carcinomes à grandes cellules, affiliés aux carcinoïdes atypiques, alors qu'ils sont retrouvés en majorité. Plusieurs articles récents ont proposé de modifier cette nomenclature vraisemblablement obsolète [4, 5]. C'est ainsi qu'en 2014, au cours du congrès international de l'USCAP, à San Diego, des propositions de nouvelles classifications OMS ont été faites et sont présentées dans le tableau 2.1. Là encore, ces propositions sont faites par analogie avec les observations faites dans les autres sites que les VADS (tableau 2.1). Les carcinomes pourraient être classés en quatre sous-groupes, les paragangliomes disparaissent de cette classification et les carcinomes à grandes cellules sont clairement identifiés. Cette classification se fait sur des critères histologiques plus objectifs tels que le nombre de mitoses et la présence ou non de nécrose.

Les carcinomes à grandes cellules (carcinoïdes atypiques), comme les autres sous-types histologiques, prédominent au niveau du larynx, et ils peuvent également avoir pour site primitif l'oropharynx, l'hypopharynx, les sinus et fosses nasales [6], les parotides [7]. Les carcinomes à grandes cellules peuvent être difficiles à distinguer des carcinomes indifférenciés. Dans ces cas, la présence de marqueurs de différenciation neuroendocrine permet de différencier ces différentes entités [8]. Des propositions d'uniformatisation de classification ont été faites pour toutes les VADS, glandes salivaires, comprises. Dans la classification OMS 2005, on ne retrouve que les tumeurs neuroendocrines à petites cellules, les carcinomes à grandes cellules, qui sont rares sont le plus souvent considérés comme des carcinomes indifférenciés à grandes cellules avec différenciation neuroendocrines. Certains auteurs pensent nécessaires d'identifier ces carcinomes au comportement clinique particulier.

Un des autres points discutés lors de la conférence de l'USCAP est l'identification de carcinoïdes de l'oreille interne versus les adénomes de même localisation. En effet, les tumeurs carcinoïdes dans leurs formes bien différenciées peuvent être prises pour des adénomes. Il semble que ces deux entités ne soient pas vraiment dissociables faisant suggérer par Xu et al. de créer une seule entité de pronostic incertain « tumeur mixte épithéliale et neuroendocrine (MENET) », avec un risque de récidive locale [5, 9].

Facteurs pronostiques

Le pronostic est corrélé au diagnostic histopathologique et au grade. Les tumeurs neuroendocrines peuvent avoir un comportement de tumeurs bénignes, telles les tumeurs carcinoïdes, où peuvent être agressives, comme c'est le cas des carcinomes à petites cellules. la classification morphologique proposée par Xu et al., en accord avec les propositions de modification de classification faites en 2012, vise à homogénéiser les classifications pulmonaires et ORL [5]. D'après Kao et al., les carcinomes à grandes cellules n'ont pas un pronostic radicalement différent de celui des petites cellules, en terme de survie à cinq ans (20–21 %) [10]. Une méta-analyse récente portant sur 439 cas de carcinomes neuroendocrines du larynx [11] publiées dans 182 études a montré que la survie sans maladie à 5 ans (DSS) était de 100 % pour les carcinomes bien différenciés, 53 % pour les carcinoïdes atypiques, 19 % pour les carcinomes neuroendocrines à petites cellules, et 15 % pour les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules ($p < 0{,}001$).

Traitement

Le traitement dépend de la classification histologique et varie d'un sous-type à l'autre, d'où la nécessité d'un diagnostic précis. L'impact du grade sera à évaluer, si la nouvelle classification est acceptée dans le prochain OMS. Le traitement des tumeurs carcinoïdes typiques relève de la chirurgie, conservatrice à chaque fois que possible [11]. L'intérêt d'un évidement ganglionnaire pourrait être justifié, selon les données de Baugh et al., compte tenu du risque de récidive ganglionnaire de 20 % [12]. Pour ces carcinomes

Tableau 2.1. Classification histologique des tumeurs neuroendocrines proposée à l'USCAP en vue d'une modification de la classification OMS 2005 [5].

	OMS 2005	Caractéristiques
Carcinome neuroendocrine, grade 1	Tumeur carcinoïde, carcinome neuroendocrine bien différencié Synonymes : carcinoïde, carcinoïde mature	Morphologie neuroendocrine/carcinoïde
		Nombre de mitoses < 2 mitoses pour 10 champs au fort grossissement (/2 mm^2)
Carcinome neuroendocrine, grade 2	Carcinoïde atypique, moyennement différencié Synonymes : tumeur carcinoïde atypique (grade II), carcinome neuroendocrine moyennement différencié, tumeur carcinoïde maligne, carcinome neuroendocrine à larges cellules	Morphologie neuroendocrine/carcinoïde
		Nombre de mitoses de 2 à 10 mitoses pour 10 champs au fort grossissement (/2 mm^2) et/ou présence de nécrose
Carcinome neuroendocrine, grade 3, à grandes cellules	Carcinoïde atypique, moyennement différencié	Morphologie et différenciation neuroendocrines Aspect cytologique de carcinome non à petites cellules
		Nombre de mitoses élevé ≥ 11 mitoses pour 10 champs au fort grossissement (/2 mm^2), médiane 70
		Nécrose
		Au moins 1 marqueur neuroendocrines et/ou granules neuroendocrines en microscopie électronique
Carcinome neuroendocrine, grade 3, à petites cellules	Neuroendocrine peu différencié à petites cellules Synonymes : carcinome neuroendocrine à petites cellules (grade III), carcinome neuroendocrine peu différencié à petites cellules, petites cellules rondes, ovales ou fusiforme, cancers à petites cellules (CPC)	Cellules de petite taille
		Nombre de mitoses élevé ≥ 11 mitoses pour 10 champs au fort grossissement (/2 mm^2), médiane 70
		Nécrose fréquente
Carcinome neuroendocrine composite	Carcinome composite neuroendocrine à petites cellules et non à petites cellules (épidermoïde ou adénocarcinome, etc.) Synonymes : carcinomes neuroendocrines à petites cellules composites, neuroendocrine plus épidermoïde ou adénocarcinome	avec composante neuroendocrine et carcinome non neuroendocrine (épidermoïde ou adénocarcinome, etc.)

bien différenciés du larynx, Ferlito et al. recommandaient, en 2009, une exérèse large à type de laryngectomie partielle quand elle est possible, en revanche les évidements ganglionnaires n'étaient pas préconisés [4, 13]. Sur les données récentes de la méta-analyse de Van der Laan, il n'est pas certain qu'un évidement soit nécessaire [11]. Le traitement des tumeurs carcinoïdes atypiques relève de la chirurgie sur la lésion et les aires ganglionnaires. La survie à cinq ans est de l'ordre de 50 %, et continue à décliner ensuite [13]. Pour les tumeurs carcinoïdes atypiques laryngées, plus fréquentes et plus agressives que les formes bien différenciées, Ferlito et al. recommandent une laryngectomie partielle ou totale associée à évidement, suivie d'une radio ± chimiothérapie dans des cas sélectionnés sur des facteurs histopronostiques défavorables [4, 13]. Une méta-analyse récente de 439 cas de carcinomes neuroendocrines du larynx [11] montre par ailleurs que les patients ayant un carcinoïde atypique avaient une meilleure survie sans maladie après chirurgie qu'après radiothérapie (60 % versus 54 % ; $p = 0{,}035$). La radiothérapie adjuvante n'apportait pas de bénéfice sur la survie sans maladie dans ce contexte. En l'absence d'évidement, le taux de récidive ganglionnaire était de 30 % ($p = 0{,}001$), suggérant un évidement dans tous les cas. À ce jour, la place de la radiothérapie postopératoire est contestée en l'absence des critères anatomopathologiques de gravité (emboles vasculaires et/ou périnerveux, rupture capsulaire, exérèse R1). Les carcinomes neuroendocrines à petites cellules laryngés sont agressifs et doivent, d'après Ferlito et al., être considérés comme déjà disséminés lors du diagnostic [13]. Le traitement est plutôt basé

sur une radio-chimiothérapie (avec des protocoles de l'ordre de ceux utilisés dans les carcinomes épidermoïdes, d'environ 66 Gy) compte tenu des résultats de la chirurgie. Leur survie à cinq ans est d'environ de 5 %. De plus, dans la méta-analyse de Van der Laan, la radio-chimiothérapie est la modalité qui permet la meilleure survie sans maladie dans les carcinomes à petites cellules (31 % versus 13 % ; $p = 0,001$) [11]. Ainsi, globalement, le traitement des carcinomes neuroendocrines à petites cellules est rarement chirurgical (sauf pour les tumeurs classées T1N0M0) en raison du fort potentiel métastatique de ces tumeurs. La radio-chimiothérapie est le traitement de référence dans les stades localisés. La chimiothérapie est le traitement le plus important étant donné le potentiel hautement métastatique selon des associations à base de cisplatine et étoposide ou CPT11 (irinotécan hydrochloride). Il n'existe pas de consensus professionnel sur une éventuelle indication d'irradiation cérébrale prophylactique. Le traitement des carcinomes neuroendocrines à petites cellules composites ne relève pas habituellement non plus de la chirurgie (sauf les tumeurs classées T1N0M0) en raison de leur fort potentiel métastatique. Il faut considérer ces tumeurs comme des carcinomes neuroendocrines à petites cellules puisque c'est cette composante qui déterminera l'évolution de cette tumeur. Le traitement est le même que pour les formes à petites cellules. La place du protocole TPF (Taxotère®/platine/5-fluoro-uracile), comme des autres molécules, reste à définir.

Modalités de surveillance

Les modalités de surveillance s'appuient sur les recommandations éditées par la Société Française d'ORL sur la surveillance post-thérapeutique des cancers des VADS.

Autres tumeurs

Du fait de leur site anatomique de prédilection, les paragangliomes malins ne font pas, à proprement parler, partie des VADS, mais il en existe des formes laryngées et de l'oreille. Elles ont pour synonymes : tumeur glomique maligne, chémodectome malin, tumeur maligne du glomus (ou du corpuscule) carotidien. Les tumeurs malignes du glomus tympano-jugulaire sont traitées dans les recommandations « tumeurs rares de l'oreille ».

Du fait de leur origine cutanée, les tumeurs de Merkel ne font pas, à proprement parler, partie des VADS, mais désignent habituellement des carcinomes neuroendocrines cutanés qui peuvent être localisées à la région de la tête et du cou. Leur traitement est chirurgical et radiothérapique avec une relative bonne sensibilité aux traitements. Cependant, les récidives sont fréquentes et leur potentiel métastatique est élevé. Un polyomavirus a été assez récemment incriminé dans leur carcinogenèse [14] et de nombreuses pistes thérapeutiques immunes et virales sont depuis en cours d'investigations.

Conclusion

L'état actuel des controverses concerne toujours l'utilisation d'une classification histologique discriminante. La variété des formes et de l'efficacité de leurs traitements respectifs importe de bien prendre en compte les variantes histologiques à l'intérieur d'une entité largement appelée carcinome neuroendocrine.

Références

[1] Bates T, McQueen A, Iqbal MS, Kelly C, Robinson M. Small cell neuroendocrine carcinoma of the oropharynx harbouring oncogenic HPV-infection. Head Neck Pathol mars 2014 ; 8(1) : 127–31.

[2] Halmos GB, van der Laan TP, van Hemel BM, Dikkers FG, Slagter-Menkema L, van der Laan BFAM, et al. Is human papillomavirus involved in laryngeal neuroendocrine carcinoma ? Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg févr 2013 ; 270(2) : 719–25.

[3] Kraft S, Faquin WC, Krane JF. HPV-associated neuroendocrine carcinoma of the oropharynx : a rare new entity with potentially aggressive clinical behavior. Am J Surg Pathol mars 2012 ; 36(3) : 321–30.

[4] Ferlito A, Strojan P, Lewis JS, Perez-Ordoñez B, Rinaldo A. Large cell neuroendocrine carcinoma of the head and neck : a distinct clinicopathologic entity. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg août 2014 ; 271(8) : 2093–5.

[5] Xu B, Chetty R, Perez-Ordoñez B. Neuroendocrine neoplasms of the head and neck : some suggestions for the new WHO classification of head and neck tumors. Head Neck Pathol mars 2014 ; 8(1) : 24–32.

[6] Kusafuka K, Abe M, Iida Y, Onitsuka T, Fuke T, Asano R, et al. Mucosal large cell neuroendocrine carcinoma of the head and neck regions in Japanese patients : a distinct clinicopathological entity. J Clin Pathol août 2012 ; 65(8) : 704–9.

[7] Nagao T, Sugano I, Ishida Y, Tajima Y, Munakata S, Asoh A, et al. Primary large-cell neuroendocrine carcinoma of the parotid gland : immunohistochemical and molecular analysis of two cases. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc mai 2000 ; 13(5) : 554–61.

[8] Hui KK, Luna MA, Batsakis JG, Ordóñez NG, Weber R. Undifferentiated carcinomas of the major salivary glands. Oral Surg Oral Med Oral Pathol janv 1990 ; 69(1) : 76–83.

[9] Torske KR, Thompson LDR. Adenoma versus carcinoid tumor of the middle ear : a study of 48 cases and review of the literature. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc mai 2002 ; 15((5) : 543–55.

[10] Kao H-L, Chang W-C, Li W-Y, Chia-Heng Li A, Fen-Yau Li A. Head and neck large cell neuroendocrine carcinoma should be separated from atypical carcinoid on the basis of different clinical features, overall survival, and pathogenesis. Am J Surg Pathol févr 2012; 36(2) : 185–92.
[11] der Laan TP Van, Plaat BEC, van der Laan BFAM, Halmos GB. Clinical recommendations on the treatment of neuroendocrine carcinoma of the larynx : A meta-analysis of 436 reported cases. Head Neck 18 juin 2014.
[12] Baugh RF, Wolf GT, Lloyd RV, McClatchey KD, Evans DA. Carcinoid (neuroendocrine carcinoma) of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol juin 1987; 96(3 Pt 1) : 315–21.
[13] Ferlito A, Silver CE, Bradford CR, Rinaldo A. Neuroendocrine neoplasms of the larynx : an overview. Head Neck déc 2009; 31(12) : 1634–46.
[14] Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Science 22 févr 2008; 319(5866) : 1096-100–1100.

Carcinomes basaloïdes

C. Badoual, F. Thariat

Les carcinomes épidermoïdes constituent le type histologique le plus fréquent des cancers de la tête et du cou. On les appelle « conventionnels » ou « communs » (SCC) par opposition à d'autres sous-types ou variants, qui eux représentent 15 % des cas. Les carcinomes épidermoïdes basaloïdes (BSCC) (2 % des carcinomes épidermoïdes en 2004) font partie de ces variants. D'après l'OMS 2005, il s'agit d'une variante agressive, de carcinome de haut grade, composée d'une double population cellulaire basaloïde et malpighienne mature. Les données récentes de la littérature en termes de caractéristiques macroscopiques, microscopiques et immunophénotypiques, des facteurs étiologiques, de pronostic et des controverses actuelles sont ici rapportées à partir des mots suivants« carcinomes épidermoïdes », « basaloïdes » et « tête et cou/voies aérodigestives supérieures », « human papillomavirus » dans la base MedLine Database de la National Library of Medicine entre 1991 et 2014.

Caractéristiques histopathologiques et moléculaires

Selon la description princeps de Wain et la classification OMS, les BSCC sont des variants particuliers des SCC. Histologiquement, la majorité des cellules sont de type basaloïde, elles sont régulières, ont un rapport nucléo-cytoplasmique élevé, un noyau ovale hyperchromatique sans nucléole, un cytoplasme rare et un haut index mitotique. Elles s'agencent en lobules bordés par des cellules s'organisant en palissade. Au centre des nodules, on observe souvent des plages de nécrose, réalisant des aspects de comédonécrose. Parfois, un dépôt hyalin intercellulaire peut donner un aspect pouvant mimer une tumeur des glandes salivaires. De façon beaucoup moins fréquente, des cellules fusiformes ou des pseudo-rosettes peuvent être décrites. Associées aux zones de BSCC, on peut retrouver des plages de SCC classique invasif et/ou in situ.

Les aspects pseudo-cribriformes des BSCC peuvent mimer un carcinome adénoïde kystique en microscopie à faible grossissement. Les composantes BSCC et SCC coexistent en proportions variables, et leur transition peut être abrupte. La présence de 10 % de BSCC suffit pour faire le diagnostic dans le cancer. Le BSCC pur contient = 80–90 % de cellules basaloïdes et le BSCC mixte < 80 % [1]; cependant, cette distinction n'est pas utilisée en routine.

Sur le plan immunohistochimique, les cellules basaloïdes sont cytokératines + (AE1-AE3, EMA). Les cytokératines de haut poids moléculaire CK5/6 marquent tous les SCC mais le cocktail 34ßE12 (cytokératines 1,5,10,14) semble être plus spécifique des BSCC. La majorité des BSCC, comme les SCC, sont p63+ et p40+ [2]. L'expression d'E-cadhérine est absente dans les SCC peu différenciés ou BSCC et présente dans les SCC bien à moyennement différenciés. L'expression de ß-caténine est plus élevée dans les BSCC. Ces marquages n'ont pas de valeur pronostique [3]. Dans les cas ambigus, l'absence de cellules myoépithéliales (actine musculaire lisse -) et la présence d'une expression mouchetée de la vimentine dans les BSCC permettent de les distinguer des carcinomes adénoïdes kystiques. La majorité des carcinomes neuroendocrines sont CK 5/6 - et 34ßE12 - contrairement aux BSCC et aux carcinomes adénoïdes kystiques qui sont + [4]. Une recherche d'infection par HPV doit être faite lors d'un diagnostic de BSCC [5]. Dans les formes métastatiques, les composantes BSCC et SCC peuvent coexister mais la composante basaloïde semble prédominer.

Présentation clinique

Les BSCC sont plus souvent diagnostiqués au niveau de la base de langue, de l'hypopharynx, du larynx supraglottique et de la cavité buccale. Les BSCC des sinus et du cavum sont très rares. Comme pour les SCC, ils sont plus fréquents chez l'homme de 60–70 ans, et sont volontiers associés à une intoxication alcoolo-tabagique. Des adénopathies palpables, métastatiques, sont relativement fréquentes au diagnostic dans les BSCC). Begum et al. ont montré que, pour les BSCC oropharyngés, une infection par HPV-16 était fréquemment retrouvée, ce qui n'est pas le cas des BSCC dans les autres localisations. Cependant, dans cette étude, il est important de signaler que peu de BSCC étaient de localisation pharyngolaryngée, ce qui a pu faire sous-estimer une éventuelle corrélation entre les BSCC et HPV ou la fréquence de ces sous-types histologiques dans ces localisations. La place de l'infection par HPV pour ces sous-types de carcinome épidermoïdes est en cours d'évaluation et des données supplémentaires sont nécessaires pour préciser si les BSCC oropharyngés et les autres, ne correspondent pas, en fait, à des entités différentes.

Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels sont les carcinomes neuroendocrines (sous-type à petites cellules), les carcinomes adénoïdes kystiques (sous-type solide, anciennement nommés cylindromes, à cause des formations pseudoglandulaires avec dépôts hyalins et éosinophiles) et les SCC peu différenciés. Les autres diagnostics différentiels incluent les carcinomes indifférenciés à petites cellules, les carcinomes mucoépidermoïdes et les carcinomes adénosquameux.

Pronostic

Deux études cas-contrôle [6, 7] comparant des SCC à des BSCC suggèrent que les BSCC ont une propension plus importante à être associés à des métastases [6], mais ont moins d'échecs locorégionaux. L'étude cas-contrôle américaine concernait, elle, des patients métastatiques traités par radiothérapie ± chimiothérapie ± curage post-irradiation. Les taux de contrôle local étaient identiques à ceux des SCC, les métastases étaient plus fréquentes, mais de façon non significative, et les survies identiques. Ces divergences pourraient s'expliquer par une proportion plus élevée de cancers HPV+ et une moindre intoxication éthylotabagique dans la population américaine par rapport à la française [8]. Dans l'état actuel des connaissances, c'est le site primitif [9] et le statut HPV qui aident à orienter vers le pronostic et le traitement. La plus grosse étude a comporté 1,083 BSCC (dont 62 % étaient situés dans l'oropharynx) et 66,929 SCC conventionnel (33 % situés au larynx) tous diagnostiqués entre 2000 et 2008. En analyse multivariée, la survie sans maladie était meilleure pour les BSCC lorsque le primitif était oropharyngé. Au contraire, elle était inférieure à celle des SCC en cas de localisation laryngée. Elle était similaire pour les autres sites sinonasal, nasopharyngé, hypopharyngé, et de la cavité buccale [10].

Traitement

La décision thérapeutique est basée sur le site tumoral, le stade et les comorbidités du patient, et en pratique le sous-type histologique intervient peu dans la décision. Cependant, pour les adénopathies sans porte d'entrée, la prédiction d'un sous-type histologique peut influencer le choix des volumes d'irradiation [9]. Dans les cancers de l'oropharynx [11], Fritsch et al. ont montré que les patients ayant un BSCC étaient plus volontiers traités de façon multimodale et avaient une meilleure survie sans maladie. La survie spécifique était similaire entre BSCC et SCC opérés; mais meilleure chez les patients atteints de BSCC après irradiation. Dans les cancers de la cavité buccale [12], le taux de métastases et de tumeurs de haut grade était plus élevé en cas de BSCC. Après ajustement sur le stade, la survie sans maladie était identique, et les traitements similaires. Dans les cancers du larynx [13], le stade T, N et/ou M des BSCC était plus avancé et la survie sans maladie inférieure quels que soient le stade, le site anatomique et le traitement. Ces données suggèrent que le statut HPV, lié au site anatomique, devrait être systématiquement analysé dans les BSCC. Le traitement est identique qu'il s'agisse d'un BSCC ou d'un SCC de la cavité buccale ou du larynx, qui sont exceptionnellement HPV+. Le caractère BSCC impose, a fortiori, de faire un bilan d'extension.

Conclusion

Les BSCC correspondent à une entité de plus en plus fréquemment rapportée. Leur diagnostic de certitude repose sur des données morphologiques «d'aspect basaloïde», les critères de Wain et de l'OMS et l'immunohistochimie. Les données récentes suggèrent des différences d'évolution

clinique en fonction du site anatomique, et fort probablement du statut HPV. Une recherche du statut HPV devrait être systématiquement réalisée devant un diagnostic de BSCC de la sphère ORL. Sur le plan thérapeutique, pour les localisations oropharyngées, les indications de radiothérapie à but de préservation d'organe sont probablement plus larges que celles proposées pour les SCC conventionnels et nécessiteront des analyses spécifiques dans les années à venir. Pour les autres localisations, buccales et laryngées, plus volontiers HPV-, le pronostic serait moins bon que celui des SCC.

Références

[1] Winzenburg SM, Niehans GA, George E, Daly K, Adams GL. Basaloid squamous carcinoma : a clinical comparison of two histologic types with poorly differentiated squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Head Neck Surg 1998 ; 471–5.

[2] Shah AA, Jeffus SK, Stelow EB. Squamous cell carcinoma variants of the upper aerodigestive tract : a comprehensive review with a focus on genetic alterations. Arch Pathol Lab Med 2014 ; 138 : 731–44.

[3] Hanemann JAC, et al. Expression of E-cadherin and β-catenin in basaloid and conventional squamous cell carcinoma of the oral cavity : are potential prognostic markers ? BMC Cancer 2014 ; 14 : 395.

[4] Serrano MF, El-Mofty SK, Gnepp DR, Lewis JS. Utility of high molecular weight cytokeratins, but not p63, in the differential diagnosis of neuroendocrine and basaloid carcinomas of the head and neck. Hum Pathol 2008 ; 39 : 591–8.

[5] Chernock RD. Morphologic features of conventional squamous cell carcinoma of the oropharynx : 'keratinizing' and 'nonkeratinizing' histologic types as the basis for a consistent classification system. Head Neck Pathol 2012 ; 6(Suppl 1) : S41–7.

[6] Soriano E, et al. Course and prognosis of basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck : a case-control study of 62 patients. Eur J Cancer Oxf Engl 2008 ; 1990(44) : 244–50.

[7] Thariat J, et al. Outcomes after radiotherapy for basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck : a case-control study. Cancer 2008 ; 112 : 2698–709.

[8] Thariat J, et al. [Basaloid squamous cell carcinomas of the head and neck]. *Bull*. Cancer (Paris) 2009 ; 96 : 989–1004.

[9] Troussier I, et al. [Target volumes in cervical lympadenopathies of unknown primary : Toward a selective customized approach ? On behalf of REFCOR]. Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol 2013 ; 17 : 686–94.

[10] Fritsch VA, Lentsch EJ. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck : location means everything. J Surg Oncol 2014 ; 109 : 616–22.

[11] Fritsch VA, Lentsch EJ. Basaloid squamous cell carcinoma of the oropharynx : an analysis of 650 cases. Otolaryngol Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Head Neck Surg 2013 ; 148 : 611–8.

[12] Fritsch VA, Gerry DR, Lentsch EJ. Basaloid squamous cell carcinoma of the oral cavity : an analysis of 92 cases. Laryngoscope 2014 ; 124 : 1573–8.

[13] Fritsch VA, Lentsch EJ. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx : analysis of 145 cases with comparison to conventional squamous cell carcinoma. Head Neck 2014 ; 36 : 164–70.

Lésions à potentiel malin de la cavité buccale

J.-P. Foy, P. Saintigny, C. Bertolus

La prévention et la détection précoce des cancers représentent un axe stratégique et innovant du nouveau plan cancer 2014–2019 en France [1]. Dans son dernier rapport annuel [2], l'American Association for Cancer Research (AACR) considère également ces efforts de prévention comme une priorité pour continuer à progresser dans la lutte contre le cancer. La prévention s'applique bien aux carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale qui sont facilement accessibles cliniquement et qui peuvent se développer à partir de lésions « précancéreuses », désormais appelées « lésions orales à potentiel malin » (LPM). Le développement de stratégies de prévention personnalisées pour ces patients porteurs de LPM pourrait permettre de voir enfin diminuer la mortalité et la morbidité élevées de ces cancers pris trop souvent en charge à des stades avancés. Cependant, l'histoire naturelle de ces lésions rend difficile l'identification des patients à haut risque de cancers de la cavité orale et donc leur prise en charge thérapeutique. Les objectifs de ce chapitre sont donc de décrire ces LPM et de présenter les dernières avancées sur la compréhension de la transformation maligne de ces lésions.

Nomenclature, description, histoire naturelle des LPM

Nomenclature

L'Organisation Mondiale de la Santé différencie les lésions précancéreuses des états précancéreux. Un état précancéreux correspond à un état général associé à un risque

significativement plus élevé de cancer : fibrose sous-muqueuse, lichen plan, lupus érythémateux discoïde, épidermolyse bulleuse, exteroderma pigmentosum. Les lésions précancéreuses se définissent comme une altération tissulaire associée à un risque de cancer plus élevé qu'à un autre endroit de la muqueuse en apparence saine ; elles incluent les lésions de leucoplasie, d'érythroplasie, les lésions palatines des fumeurs inversés, et les chéilites actiniques [3]. L'appellation « lésion orale à potentiel malin » est désormais préférée à celle de « lésion précancéreuse », puisque ces lésions ne vont en effet pas toutes subir une transformation maligne [4, 5].

Description

Depuis sa première utilisation par Schwimmer en 1877 pour désigner toute lésion blanche de la cavité buccale, les termes de leucoplasie orale (LO) se réfèrent aujourd'hui à la description clinique d'une lésion blanche de la muqueuse buccale non détachable par le grattage et ne correspondant à aucune autre lésion identifiable : lichen plan, candidose, lupus érythémateux… [3]. Elle est homogène ou inhomogène. Il s'agit de la plus fréquente des LPM [3, 4, 6–8], avec une prévalence variable suivant les pays, estimée entre 1 à 5 % [3, 8]. Elle est facilement accessible à l'examen clinique et pourtant son histoire naturelle reste mal comprise. Les LO peuvent en effet persister des années sans se modifier, peuvent régresser spontanément ou après arrêt du tabac et de l'alcool, ou peuvent se transformer en carcinomes épidermoïdes invasifs. Le taux de transformation maligne de ces lésions rapporté dans la littérature est bas dans les pays en voie de développement (0,06 % par an), plus élevé dans les études observationnelles réalisées dans les pays occidentaux incluant des patients suivis dans des centres académiques (1–5 % par an). La majorité des études faites aux États-Unis ont trouvé un taux de transformation maligne entre 17 et 24 % sur des périodes de 30 ans [9–11]. Il n'existe pas d'étude française à l'heure actuelle décrivant l'épidémiologie de ces lésions.

L'érythroplasie orale se définit comme une plaque rouge brillante avec des limites nettes, et qui ne correspond cliniquement ou histologiquement à aucune autre lésion identifiable [3, 12]. Son aspect peut être lisse, velouté, granuleux, ou encore nodulaire. Le palais mou, le plancher de la bouche, la face ventrale de la langue et la région rétromolaire sont les sites les plus fréquemment atteints [13, 14]. La prévalence est plus faible que celle des leucoplasies, estimée entre 0,02 et 0,83 % [13].

Les chéilites actiniques correspondent à des lésions sèches, fissurées, squameuses, pâles ou blanches, variant suivant leur degré de kératinisation [3].

Les lésions palatines des fumeurs inversés s'observent spécifiquement chez les patients fumant des cigares ou cigarettes en plaçant l'extrémité allumée dans la bouche. Ce mode particulier de consommation du tabac ne se trouve pas en France, mais existe principalement en Inde et également dans certains pays d'Amérique latine, en Sardaigne et aux Philippines. Elle est responsable de lésions du palais prenant l'aspect de plages blanches surélevées, de zones rouges, et d'ulcérations éventuellement hyperpigmentées [3].

Histoire naturelle des LPM

Si plusieurs facteurs de risque ont pu être décrits, le seul véritablement admis, ayant montré une relation de dose à effet, est le tabac, quelle que soit sa forme de consommation (cigarette, chique…). L'alcool semble être davantage un facteur de risque pour l'érythroplasie. Les autres associations, comme par exemple l'infection à *Candida* avec le risque de leucoplasie, restent controversées.

Quelle que soit sa cause, la LPM peut être le siège des premiers événements de la carcinogenèse orale. En effet, elle peut contenir des modifications histologiques à type d'hyperplasie avec des degrés variable de dyskératose, de dysplasie (légère modérée ou sévère) ou encore de carcinome in situ. Ces altérations histologiques peuvent être uni- ou multifocales, indépendantes ou clonales, et peuvent ou non se transformer en carcinomes invasifs. La LPM s'intègre donc dans un processus multi-étapes, qui a été proposé pour la première fois en 1990 par Vogelstein pour modéliser le cancer colorectal, puis repris pour la description de la tumorigenèse d'autres tumeurs solides, notamment des cancers de la cavité buccale. Cette modélisation inclut l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, véritables événements « *drivers* » de la carcinogenèse qui s'intègrent au cours de l'initiation, la promotion et la progression aboutissant au développement d'un carcinome invasif [15]. Califano et al. ont proposé un « *Vogelgram* » pour les carcinomes épidermoïdes des VADS, qui associe des altérations moléculaires génétiques ou épigénétiques aux changements histologiques observés lors de la progression tumorale [16, 17]. Ainsi placée au cœur de ces changements histologiques, la LPM apparaît comme un bon modèle de la carcinogenèse orale. Le modèle de carcinogenèse multi-étapes a cepen-

dant des limites. La première est pratique : la classification histologique est sujette à une variabilité interpathologistes élevée, en particulier pour l'évaluation du degré de dysplasie [6]. De plus, les LPM peuvent progresser vers des lésions de haut grade mais peuvent aussi régresser, spontanément ou après l'arrêt de l'exposition à des carcinogènes (alcool, tabac), ou encore sous l'effet d'agents pharmacologiques [4]. Le principal challenge de la prise en charge de ces LPM est donc d'identifier celles qui vont effectivement se transformer en cancer afin de personnaliser le traitement de ces malades.

Prédiction du risque de transformation maligne des LPM

Facteurs cliniques et histologiques

La grande majorité des études sur ce sujet portent plus particulièrement sur la leucoplasie orale, la plus fréquente des LPM.

Des facteurs cliniques ont été rapportés comme étant associés au risque de transformation maligne des LO : le genre féminin, la durée d'évolution, l'âge élevé, être non-fumeur, la taille > 200 mm^2, le type non homogène, la localisation linguale (latérale et ventrale), et la localisation au plancher de la bouche ou au palais mou et au trigone rétromolaire [8]. Leur valeur prédictive reste cependant faible; c'est pourquoi la présence de dysplasie est souvent le critère qui influence la prise en charge clinique des LO. Pourtant, en dehors des dysplasies de haut grade, la dysplasie n'est pas non plus fortement associée à un risque plus élevé de développer un cancer. En effet, certaines LO sans dysplasie associée peuvent quand même progresser en cancer et à l'inverse une LO peut régresser même en présence de dysplasie identifiée [6]. D'autre part, la variabilité inter- et intra-observateur dans l'évaluation du grade de dysplasie rend difficile le fait de se baser uniquement sur l'examen anatomopathologique pour la décision thérapeutique.

Facteurs biologiques

Le faible pouvoir prédictif des facteurs cliniques et histologiques pour l'évaluation du risque de transformation maligne des LO a conduit au développement de biomarqueurs. Le plus robuste et validé est la perte d'hétérozygotie (LOH) sur des sites génomiques spécifiques, découverte par Mao et al. en 1996 [18], puis validée dans des études rétrospectives [19–21] et prospective [22]. D'autres biomarqueurs ont ensuite été associés à un risque élevé de transformation tumorale comme par exemple l'expression forte de la deltaNp63, de la podoplanine, de l'oncogène MET, le degré d'hypométhylation globale de l'ADN et le degré d'hyperméthylation des promoteurs de certains gènes [23–26]. Afin d'améliorer la compréhension de la biologie de ces lésions, des profils d'expression génique pangénome ont été générés chez des patients suivis pour des LO et inclus dans un essai clinique prospectif de chimioprévention avec un suivi médian de 7 ans. Des profils d'expression très significativement associés au risque de développement de cancers ont été identifiés [27]. Ces résultats ont également montré que la majorité des modifications du transcriptome apparaît très précocement au cours de la carcinogenèse de la cavité orale. Toutes ces études ont cependant été faites sur des biopsies à un temps donné et aucune sur des biopsies faites de façon échelonnée dans le temps, ce qui constitue une limite importante dans l'interprétation de leurs résultats.

Prise en charge thérapeutique des LPM

Programmes de dépistage

Le traitement de ces lésions s'inscrit dans le cadre de la prévention secondaire dont l'objectif est la détection précoce des cancers, avant même la transformation maligne dans le cas des LPM. Des études sur des programmes de suivi et de dépistage précoce basé sur l'examen clinique (inspection, palpation) ont déjà été publiées, certaines suggérant un bénéfice sur la survie [28, 29]. Cependant, une récente revue de la littérature en Europe n'a pas permis de conclure à l'intérêt de tels programmes et souligne la nécessité d'homogénéiser ces stratégies de dépistage systématique pour pouvoir ensuite comparer les résultats [30]. Les techniques de coloration vitale (bleu de toluidine) ou de détection optique par autofluorescence (VELscope) ou chimiluminescence (ViziLite) peuvent compléter l'examen clinique pour le dépistage mais ont une mauvaise spécificité [12, 31, 32]. Leur intérêt par rapport au dépistage clinique n'a pas été démontré. Enfin, d'autres techniques d'imagerie comme la microscopie confocale, la tomographie en cohérence optique ou encore la spectrométrie en bandes étroites [12] ont été décrites pour la détection de

dysplasie. De façon générale, on peut se poser la question de l'utilité de l'ensemble de ces techniques dont le but est la détection de changements histologiques pourtant peu prédictifs du risque de transformation maligne.

Traitement chirurgical

La prise en charge chirurgicale de ces lésions n'est pas consensuelle. Plusieurs techniques d'exérèse au bistouri, de cryothérapie ou de laser ont été décrites mais il n'existe aucune étude prospective comparant l'efficacité et la morbidité de ces traitements. L'exérèse chirurgicale est l'option la plus souvent retenue car elle permet un diagnostic histologique; néanmoins, elle expose à un risque de récurrence de 15,1 % avec 2 % des patients qui développeront un carcinome épidermoïde de la cavité orale [33]. Le risque de récurrence semble plus élevé en cas de marges de résection positives ou limites, et chez les patients avec leucoplasie gingivale. Zhang et al. [34] ont proposé d'analyser les pertes d'hétérozygotie à des sites spécifiques comme biomarqueurs pour évaluer le caractère complet de la résection chirurgicale des dysplasies légères à modérées, afin de diminuer le risque de progression de ces lésions. Le laser [35] et la cryothérapie [36] sont des alternatives thérapeutiques décrites surtout en cas de lésion étendue; elles exposent à un risque de récurrence et de transformation maligne (respectivement 29,3 % et 1,2 % après traitement par laser [37]) et ne permettent pas l'examen histologique de toute la lésion.

Chimioprévention

Le véritable challenge dans la prise en charge de ces lésions est de considérer l'ensemble de la muqueuse des voies aérodigestives et non pas seulement la LPM. En effet, suivant la théorie de l'effet champ [38], une muqueuse en apparence saine mais exposée aux mêmes facteurs de risque (tabac, alcool) peut présenter des anomalies moléculaires et être le siège du développement tumoral. La cavité orale a d'ailleurs été décrite comme le miroir moléculaire de la carcinogenèse pulmonaire [39, 40]. C'est pourquoi il a été proposé de développer des agents systémiques de chimioprévention qui vont agir sur toute la muqueuse à risque. Dans notre revue de la littérature à ce sujet [41], nous avons constaté que les études de chimioprévention évaluant les rétinoïdes, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, les extraits de thé vert, les agents ciblant *TP53*, ou encore les thiazolidinediones n'ont pas montré de bénéfice clair sur le plan clinique chez des patients non sélectionnés. Un récent essai randomisé n'a pas non plus montré de bénéfice de l'association bêtacarotène et vitamine C [42]. Enfin, les résultats de l'essai EPOC (*Erlotinib Prevention Oral Cancer*) qui est le premier essai randomisé et personnalisé de prévention, ont été présentés au dernier congrès annuel de l'ASCO [43]. Dans cet essai, les patients porteurs de LPM étaient stratifiés en patients à bas et haut risque suivant le profil des pertes d'hétérozygotie; les patients à haut risque étaient ensuite randomisés pour l'administration d'erlotinib ou placebo. L'erlotinib n'a pas montré de bénéfice sur la survie sans cancer. Il apparaît donc essentiel de poursuivre ces efforts dans les années à venir, en évaluant de nouvelles cibles moléculaires pour la chimioprévention dans des modèles précliniques in vitro et in vivo.

Références

[1] Plan Cancer 2014–2019. http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer.pdf.

[2] American Association for Cancer Research. AACR Cancer Progress Report 2014. Clin Cancer Res 2014; 20(Supplement 1) : SI–S112.

[3] International Agency for Research in Cancer. IARC Screening Group/ http://screening.iarc.fr.

[4] Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol nov 2007; 36(10) : 575–80.

[5] Sarode SC, Sarode GS, Tupkari JV. Oral potentially malignant disorders : A proposal for terminology and definition with review of literature. J Oral Maxillofac Pathol JOMFP sept 2014; 18(Suppl 1) : S77–80.

[6] Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems : predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol mars 2008; 37(3) : 127–33.

[7] Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders : evidence and critique. J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol févr 2008; 37(2) : 63–9.

[8] Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions : an overview of the literature. J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol janv 2008; 37(1) : 1–10.

[9] Silverman Jr S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. Cancer 1 févr 1984; 53(3) : 563–8.

[10] Papadimitrakopoulou VA, Hong WK, Lee JS, Martin JW, Lee JJ, Batsakis JG, et al. Low-dose isotretinoin versus beta-carotene to prevent oral carcinogenesis : long-term follow-up. J Natl Cancer Inst 5 févr 1997; (3) : 257–8.

[11] Lee JJ, Hong WK, Hittelman WN, Mao L, Lotan R, Shin DM, et al. Predicting cancer development in oral leukoplakia : ten years of translational research. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res mai 2000; 6(5) : 1702–10.

[12] Dionne KR, Warnakulasuriya S, Binti Zain R, Cheong SC. Potentially malignant disorders of the oral cavity : Current practice and future directions in the clinic and laboratory. Int J Cancer J Int Cancer 15 févr 2015; 136(3) : 503–15.

[13] Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia--a review. Oral Oncol juill 2005 ; 41(6) : 551–61.
[14] Scully C, Sudbø J, Speight PM. Progress in determining the malignant potential of oral lesions. J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol mai 2003 ; 32(5) : 251–6.
[15] Park BJ, Chiosea SI, Grandis JR. Molecular changes in the multistage pathogenesis of head and neck cancer. Cancer Biomark Sect Dis Markers 2010 ; 9(1–6) : 325–39.
[16] Califano J, van der Riet P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, et al. Genetic progression model for head and neck cancer : implications for field cancerization. Cancer Res 1 juin 1996 ; 56(11) : 2488–92.
[17] Ha PK, Benoit NE, Yochem R, Sciubba J, Zahurak M, Sidransky D, et al. A transcriptional progression model for head and neck cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 1 août 2003 ; 9(8) : 3058–64.
[18] Mao L, Lee JS, Fan YH, Ro JY, Batsakis JG, Lippman S, et al. Frequent microsatellite alterations at chromosomes 9p21 and 3p14 in oral premalignant lesions and their value in cancer risk assessment. Nat Med juin 1996 ; 2(6) : 682–5.
[19] Partridge M, Emilion G, Pateromichelakis S, A'Hern R, Phillips E, Langdon J. Allelic imbalance at chromosomal loci implicated in the pathogenesis of oral precancer, cumulative loss and its relationship with progression to cancer. Oral Oncol mars 1998 ; 34(2) : 77–83.
[20] Partridge M, Pateromichelakis S, Phillips E, Emilion GG, A'Hern RP, Langdon JD. A case-control study confirms that microsatellite assay can identify patients at risk of developing oral squamous cell carcinoma within a field of cancerization. Cancer Res 15 juill 2000 ; 60(14) : 3893–8.
[21] Rosin MP, Cheng X, Poh C, Lam WL, Huang Y, Lovas J, et al. Use of allelic loss to predict malignant risk for low-grade oral epithelial dysplasia. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res févr 2000 ; 6(2) : 357–62.
[22] Zhang L, Poh CF, Williams M, Laronde DM, Berean K, Gardner PJ, et al. Loss of heterozygosity (LOH) profiles--validated risk predictors for progression to oral cancer. Cancer Prev Res Phila Pa sept 2012 ; 5(9) : 1081–9.
[23] Kawaguchi H, El-Naggar AK, Papadimitrakopoulou V, Ren H, Fan Y-H, Feng L, et al. Podoplanin : a novel marker for oral cancer risk in patients with oral premalignancy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 20 janv 2008 ; 26(3) : 354–60.
[24] Taoudi Benchekroun M, Saintigny P, Thomas SM, El-Naggar AK, Papadimitrakopoulou V, Ren H, et al. Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number in the risk of oral cancer. Cancer Prev Res Phila Pa juill 2010 ; 3(7) : 800–9.
[25] Saintigny P, El-Naggar AK, Papadimitrakopoulou V, Ren H, Fan Y-H, Feng L, et al. DeltaNp63 over expression, alone and in combination with other biomarkers, predicts the development of oral cancer in patients with leukoplakia. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 1 oct 2009 ; 15(19) : 6284–91.
[26] Yuan P, Temam S, El-Naggar A, Zhou X, Liu DD, Lee JJ, et al. Over expression of podoplanin in oral cancer and its association with poor clinical outcome. Cancer 1 août 2006 ; 107(3) : 563–9.
[27] Saintigny P, Zhang L, Fan Y-H, El-Naggar AK, Papadimitrakopoulou VA, Feng L, et al. Gene expression profiling predicts the development of oral cancer. Cancer Prev Res Phila Pa févr 2011 ; 4(2) : 218–29.
[28] Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley LA, Ogden G, Shepherd S, Glenny A-M. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013 ; 11 : CD004150.
[29] Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, Muwonge R, Thara S, Mathew B, et al. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India : a cluster-randomised controlled trial. Lancet 4 juin 2005 ; 365(9475) : 1927–33.
[30] Warnakulasuriya S, Fennell N, Diz P, Seoane J, Rapidis A. the LDV Lifelong Learning Programme. An appraisal of oral cancer and precancer screening programmes in Europe : a systematic review. J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol 25 oct 2014.
[31] Rashid A, Warnakulasuriya S. The use of light-based (optical) detection systems as adjuncts in the detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders : a systematic review. J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol 3 sept 2014.
[32] Rethman MP, Carpenter W, Cohen EEW, Epstein J, Evans CA, Flaitz CM, et al. Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. J Am Dent Assoc mai 2010 ; 141(5) : 509–20.
[33] Kuribayashi Y, Tsushima F, Sato M, Morita K, Omura K. Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection : important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol oct 2012 ; 41(9) : 682–8.
[34] Zhang L, Poh CF, Lam WL, Epstein JB, Cheng X, Zhang X, et al. Impact of localized treatment in reducing risk of progression of low-grade oral dysplasia : molecular evidence of incomplete resection. Oral Oncol sept 2001 ; 37(6) : 505–12.
[35] Hausamen JE. The basis, technique and indication for cryosurgery in tumours of the oral cavity and face. J Maxillofac Surg mars 1975 ; 3(1) : 41–9.
[36] Flynn MB, White M, Tabah RJ. Use of carbon dioxide laser for the treatment of premalignant lesions of the oral mucosa. J Surg Oncol avr 1988 ; 37(4) : 232–4.
[37] Ishii J, Fujita K, Komori T. Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia. Oral Oncol déc 2003 ; 39(8) : 759–69.
[38] Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. Nat Rev Cancer janv 2011 ; 11(1) : 9–22.
[39] Bhutani M, Pathak AK, Fan Y-H, Liu DD, Lee JJ, Tang H, et al. Oral epithelium as a surrogate tissue for assessing smoking-induced molecular alterations in the lungs. Cancer Prev Res Phila Pa juin 2008 ; 1(1) : 39–44.
[40] Sidransky D. The oral cavity as a molecular mirror of lung carcinogenesis. Cancer Prev Res Phila Pa juin 2008 ; 1(1) : 12–4.
[41] Foy J-P, Bertolus C, William Jr. WN, Saintigny P. Oral premalignancy : the roles of early detection and chemoprevention. Otolaryngol Clin North Am août 2013 ; 46(4) : 579–97.
[42] Nagao T, Warnakulasuriya S, Nakamura T, Kato S, Yamamoto K, Fukano H, et al. Treatment of oral leukoplakia with a low-dose of beta-carotene and vitamin C supplements : A randomized controlled trial. Int J Cancer J Int Cancer 23 août 2014.
[43] William WN, et al. Randomized placebo-controlled trial (RCT) of erlotinib for prevention of oral cancer (EPOC). ASCO Annual Meeting 2014 ; 2014.

Lésions précancéreuses pharyngolaryngées et œsophagiennes

S. Vergez, G. Espinasse, F. Projetti, G. de Bonnecaze

Lésions précancéreuses des VADS : physiopathologie et classification

L'ensemble des muqueuses des VADS est exposé à des mécanismes d'oncogenèse liés principalement à l'intoxication alcoolo-tabagique, plus rarement à l'HPV. Les lésions précancéreuses ou dysplasies ou néoplasies intraépithéliales témoignent de l'accumulation d'altérations génétiques qui, d'après Califano et al., sont proportionnelles à la gravité de la dysplasie. L'oncogenèse de ces lésions est peu connue. De nombreux acteurs et altérations moléculaires ont été incriminés et discutés [1, 2]. Les pertes d'hétérozygoties (LOH) 9p, 3p et 17p seraient impliquées précocement dans la survenue de certaines lésions dysplasiques [1, 2]. De nombreuses études focalisées sur les dysplasies laryngées ont évalué la pertinence de l'expression de protéines généralement impliquées dans les processus carcinologiques tels que p53, Ki67, p27, p21, ST3, cyclinD1. Certaines séries suggérant une association de l'expression de p53 et de Ki67 avec un risque de transformation carcinomateuse ont été largement controversées, notamment par l'équipe de Nankivell et al. [3]. En pratique courante, l'intérêt diagnostique de ces marqueurs est très faible. L'évaluation de ces lésions repose donc essentiellement sur l'analyse histologique. La dysplasie est définie par une désorganisation architecturale (stratification irrégulière, perte de polarité), des troubles de la maturation (dyskératose, perle de kératine), des atypies cyto-nucléaires (pléomorphisme, augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, hyperchromatisme) et une activité mitotique anormale (augmentation du nombre de mitoses, mitoses ascensionnées, mitoses anormales) [4]. La sévérité de la dysplasie est gradée selon la hauteur des anomalies. Plusieurs classifications existent. Elles définissent 2 à 4 niveaux lésionnels. La classification actuelle de référence est celle de l'OMS 2005 décrivant par analogie aux lésions intraépithéliales du col utérin, 4 grades allant de la dysplasie légère au carcinome in situ. Lorsque les anomalies sont observées au tiers inférieur, aux deux tiers inférieurs ou dépassent les deux tiers de la hauteur épithéliale, il s'agit respectivement de lésion de dysplasie légère, modérée et sévère. Une éventuelle leucokératose ne doit pas être prise en compte dans la hauteur épithéliale. Les cellules dyskératosiques doivent être considérées comme des atypies cyto-nucléaires. Devant des atypies marquées, le grade peut être augmenté d'un niveau. Le terme de carcinome in situ est théoriquement réservé aux lésions d'aspect franchement malin avec atypies marquées, mitoses superficielles souvent anormales. Le franchissement de la membrane basale définit le carcinome infiltrant ou invasif [4]. Ce système à quatre niveaux s'avère parfois complexe et peu reproductible surtout dans les lésions intermédiaires [5]. De plus, l'analogie aux dysplasies du col utérin est peu pertinente du fait de différences étiopathogéniques (tabac et alcool versus HPV) et histologiques (lésions du col naissant au niveau de la zone de jonction malpighienne et glandulaire). La nouvelle édition de l'OMS courant 2015 devrait simplifier cette démarche selon une classification à trois niveaux s'inspirant de la classification modifiée de Ljubljana, plus reproductible et pronostique, décrivant : des lésions intraépithéliales malpighiennes (SIL) de bas grade (hyperplasie épithéliale simple ou basale ou parabasale, et dysplasie légère), des SIL de haut grade (dysplasie modérée et sévère) et des lésions de carcinome in situ (désorganisation architecturale et atypies marquées associées à des mitoses anormales) [6]. Cette stratification lésionnelle devra bien entendu avoir des critères morphologiques clairement définis et devra s'inscrire dans une conduite thérapeutique adaptée. Le groupe de Ljubljana a montré une évolutivité maligne dans 1 % des SIL de bas grade et dans 10 % des SIL de haut grade, avec un délai moyen de 6 à 8 ans.

Nouvelles techniques de détection des lésions précancéreuses

De nouvelles techniques endoscopiques innovantes basées sur la composition des tissus et les propriétés physiques de la lumière sont en cours d'évaluation, dans la détection de lésions cancéreuses et précancéreuses des VADS.

Autofluorescence

Les tissus contiennent des fluorophores endogènes, dont la concentration varie entre tissu sain et pathologique, et dont l'excitation entraîne une autofluorescence. Cette technique permet d'augmenter le contraste entre tissu pathologique et normal. Des études cliniques de niveau de preuve 2 à 3 ont rapporté une sensibilité supérieure de l'endoscopie avec autofluorescence par rapport à l'endoscopie en lumière blanche dans le diagnostic précoce de lésions laryngées cancéreuses et précancéreuses. L'usage combiné de la lumière blanche et de l'autofluorescence améliore les performances diagnostiques d'après la revue systématique de Kraft [7]. Toutefois, cette technique fait l'objet de très peu de publications récentes, et une étude récente avec un effectif de 32 patients ne confirme pas les performances diagnostiques de l'autofluorescence [8].

Narrow Band Imaging (NBI ou imagerie en bandes étroites)

L'endoscopie en NBI exploite une série de bandes d'émission bien choisies en fonction des spectres d'absorption de l'hémoglobine, des vaisseaux muqueux et sous-muqueux. Il en résulte une meilleure visualisation de la microvascularisation tissulaire ainsi qu'une image plus contrastée facilitant l'appréciation de la microarchitecture muqueuse.

L'arborescence vasculaire normale constitue, au niveau de la surface de la muqueuse, des boucles capillaires intrapapillaires. Franchi et al. ont mis en évidence une augmentation de la densité des microvaisseaux en fonction de l'importance des lésions histologiques au niveau laryngé [9]. Plus la dysplasie était sévère, plus la densité était importante. Elle était encore plus élevée pour les carcinomes invasifs. Cette néoangiogenèse est étroitement liée à la production de monoxyde d'azote (NO) par la NO synthétase. Cette production de NO est augmentée dès le stade de dysplasie légère et s'accentue dans les dysplasies sévères [9].

L'examen d'une muqueuse des VADS normale sous NBI permet de bien distinguer les vaisseaux sous-muqueux, capillaires et boucles vasculaires intrapapillaires juste au-dessous de la membrane basilaire. Les anomalies de ces boucles vasculaires sont aisément repérées par NBI et une classification a été publiée. Les lésions I, II et III sont bénignes tandis que les IV et V sont plus suspectes [10] (fig. 2.11).

Bertino et al. ont identifié les limites du NBI. Les lésions papillomateuses ont des critères sémiologiques en NBI comparables aux lésions néoplasiques. Ainsi, ces papillomes représentent les principaux cas de faux positifs dans cette série. La deuxième cause de faux positifs est retrouvée chez les patients post-radiques [11].

Les premières publications concernant l'application du NBI aux VADS ont été rédigées par des équipes gastroentérologiques japonaises et ont concerné l'hypopharynx, le larynx, l'oropharynx et la cavité buccale. Muto et al. ont effectué une étude prospective randomisée contrôlée multicentrique sur 320 patients suivis pour un carcinome œsophagien [12]. Une supériorité significative du NBI dans la détection précoce de cancers superficiels ORL a été démontrée par rapport à l'examen en lumière blanche conventionnelle tant au niveau des VADS qu'au niveau œsophagien ($p < 0{,}001$). Quinze lésions métachrones ont été détectées

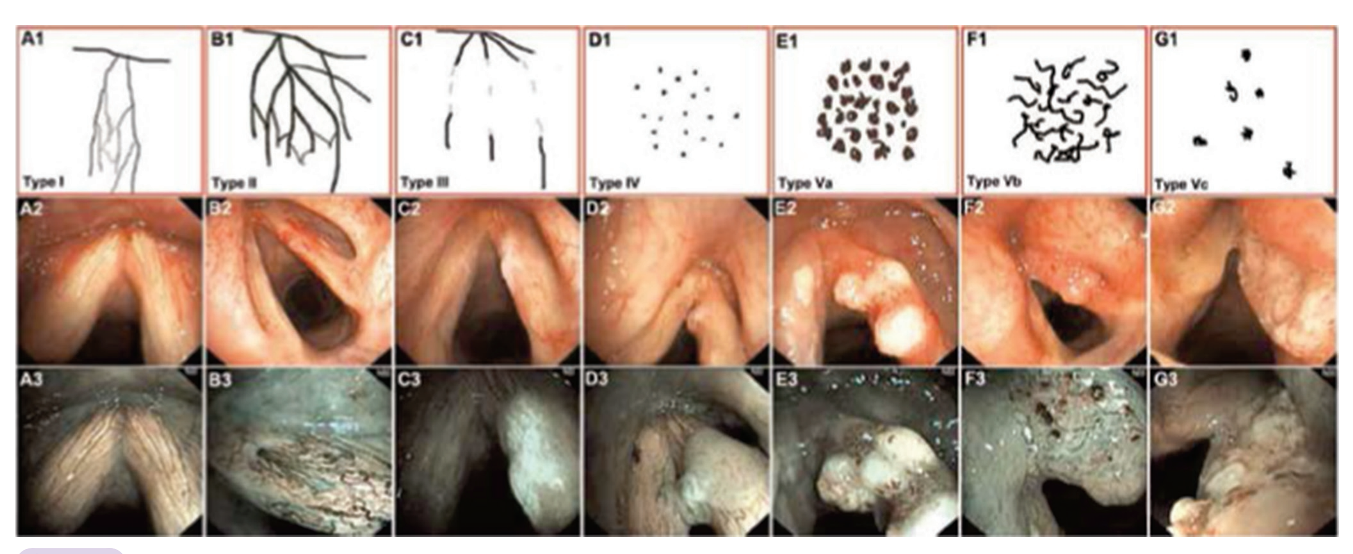


Fig. 2.11.

Classification sémiologique endoscopique en NBI.
(Figure issue de l'article de Ni et al. [10], avec autorisation de l'auteur.)

dans le bras évaluant NBI puis lumière blanche et toutes ont été décelées dès l'examen NBI (158 patients). A contrario, dans l'autre bras de 162 patients, la lumière blanche a décelé une seule lésion tandis que le NBI secondairement en a détecté 12 de plus. Les auteurs concluent que cette technique pourrait devenir un standard [12].

Les travaux sur cette technique se multiplient et sont optimistes concernant l'apport diagnostique pour la détection de lésions précancéreuses et cancéreuses précoces.

Microendoscopie confocale

La microendoscopie confocale est une technique innovante mixte associant une microscopie confocale pratiquée in vivo lors d'une endoscopie. Elle utilise l'autofluorescence des tissus et/ou la fluorescence induite par l'application d'agents tels que la fluorescéine, le bleu patenté, l'acriflavine ou le vert d'indocyanine. Ces agents de marquage peuvent être utilisés de façon topique ou systémique. Il en résulte un meilleur contraste permettant l'identification des différents composants cellulaires et tissulaires (noyau, cytoplasme, collagène…) [13].

Cette technique émergente permet ainsi de fournir in vivo des images à l'échelle microscopique cellulaire des tissus cancéreux et précancéreux. Son usage est encore au stade expérimental en ORL, mais elle constitue une perspective intéressante en cancérologie des VADS [13].

Références

[1] Califano J, van der Riet P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, et al. Genetic progression model for head and neck cancer : implications for field cancerization. Cancer Res 1996 ; 56 : 2488 r Re.

[2] Tabor MP, Brakenhoff RH, van Houten VM, Kummer JA, Snel MH, Snijders PJ, et al. Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer patients : biological and clinical implications. Clin Cancer Res 2001 ; 70 : 1523, Can.

[3] Nankivell P, Weller M, McConkey C, Paleri V, Mehanna H. Biomarkers in laryngeal dysplasia : a systematic review. Head Neck 2011 ; 33 : 31170–6.

[4] Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems : predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol 2008 ; 37(7) : 1278, al.

[5] Arsenic R, Kurrer MO. Differentiated dysplasia is a frequent precursor or associated lesion in invasive squamous cell carcinoma of the oral cavity and pharynx. Virchows Arch 2013 ; 462, 660913ow.

[6] Gale N, Zidar N, Poljak M, Cardesa A. Current views and perspectives on classification of squamous intraepithelial lesions of the head and neck. Head Neck Pathol 2014 ; 8 : 16–23.

[7] Kraft M, Betz CS, Leunig A, Arens C. Value of fluorescence endoscopy for the early diagnosis of laryngeal cancer and its precursor lesions. Head Neck 2011 ; 33 : 3941–8.

[8] Caffier PP, Schmidt B, Gross M, Karnetzky K, Nawka T, Rotter A, et al. A comparison of light laryngostroboscopy versus autofluorescence endoscopy in the evaluation of vocal fold pathology. Laryngoscope 2013 ; 123 : 1729–34.

[9] Franchi A, Gallo O, Paglierani M, Sardi I, Magnelli L, Masini E, et al. Inducible nitric oxide synthase expression in laryngeal neoplasia : correlation with angiogenesis. Head Neck 2002 ; 1, 116002N.

[10] Ni X-G He S, Xu ZG, Gao L, Lu N, Yuan Z, et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. J Laryngol Otol 2011 ; 2125(2) : 2881 ryn.

[11] Bertino G, Cacciola S, Fernandes Jr. WB, Fernandes CM, Occhini A, Tinelli C, et al. Effectiveness of narrow band imaging in the detection of premalignant and malignant lesions of the larynx : Validation of a new endoscopic clinical classification. Head Neck 2013 ; http://dx.doi.org/10.1002/hed.23582.

[12] Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and oesophagus by narrow band imaging : a multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol 2010 ; 20 : 1566–72.

[13] Abbaci M, Breuskin I, Casiraghi O, De Leeuw F, Ferchiou M, Temam S, et al. Confocal laser endomicroscopy for non-invasive head and neck cancer imaging : a comprehensive review. Oral Oncol 2014 ; 50 : 711–6.

Carcinomes HPV-positifs : aspects cliniques et perspectives thérapeutiques

H. Mirghani

L'épidémiologie des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) a connu de profonds changements ces dernières décennies. En effet, leur incidence a sensiblement diminué en occident grâce au succès des campagnes de lutte contre l'intoxication alcoolo-tabagique [1]. Cette tendance n'est cependant pas homogène et de nombreuses études ont rapporté un accroissement significatif des cancers situés dans l'oropharynx [2, 3]. Cette augmentation a été attribuée aux papillomavirus oncogènes et notamment au génotype 16 (HPV16) [4]. Les papillomavirus sont des virus à ADN strictement épithéliotropes pouvant infecter différentes espèces animales. Chez l'Homme, ils sont

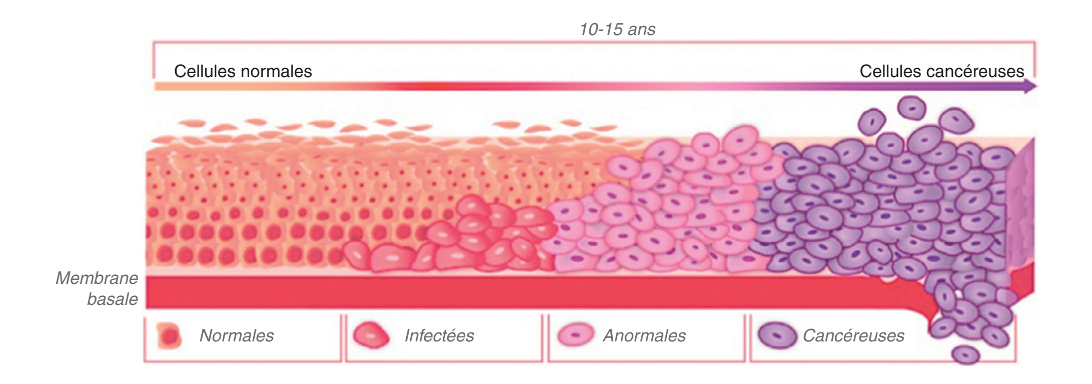


Fig. 2.12.

De la cellule infectée au carcinome HPV induit.
Les papillomavirus infectent les cellules de la couche basale de l'épithélium. Ces cellules sont les seules à pouvoir se diviser permettant ainsi au papillomavirus d'accomplir leur cycle réplicatif. La majorité de ces infections sont éliminées par le système immunitaire. Cependant, dans certains cas, l'infection persiste de très nombreuses années et peut conduire au développement d'un cancer. Les principaux dysfonctionnements affectent 2 protéines cellulaires, TP53 et pRb, qui jouent un rôle primordial dans la régulation du cycle cellulaire. Ces protéines sont les cibles respectives des oncogènes viraux E6 et E7.

responsables de nombreuses pathologies et représentent une des principales causes d'infections sexuellement transmissibles [5]. En général, ces infections sont asymptomatiques et sont éliminées par le système immunitaire en 6 à 24 mois. Cependant leur potentielle gravité est liée au fait que certains papillomavirus, dits à haut risque, sont pourvus de propriétés cancérigènes [6]. Dans certaines conditions, l'infection peut persister plusieurs années et évoluer vers une lésion maligne (fig. 2.12) [6]. Le cancer le plus fréquemment induit par les HPV à haut risque est le cancer du col de l'utérus (≈ 100 % des cas), mais d'autres sites anatomiques peuvent être affectés et en particulier l'oropharynx. En effet, 60 à 80 % des cancers de l'oropharynx (COP) diagnostiqués ces dernières années en Europe du Nord et aux États-Unis d'Amérique sont liés à cet agent étiologique [3, 4, 7].

Les COP HPV-induits représentent une pathologie distincte des autres cancers des VADS. En effet, de nombreuses particularités les différencient des cancers liés au tabac et à l'alcool. Dans ce chapitre, nous décrirons leurs spécificités cliniques, pathologiques et pronostiques (les spécificités biologiques seront traitées dans un chapitre dédié). Nous discuterons également des méthodes diagnostiques qui permettent de les identifier ainsi que des essais thérapeutiques spécifiquement consacrés à ces cancers.

Spécificités cliniques

Plusieurs spécificités cliniques caractérisent les cancers HPV-induits (tableau 2.2). Contrairement aux cancers causés par l'intoxication alcoolo-tabagique qui peuvent survenir en tout point des VADS, les cancers HPV-induits se développent préférentiellement voire quasi exclusivement au niveau des amygdales linguales et palatines. La population affectée par cette pathologie est très différente de celle qui est généralement associée aux cancers des VADS. Ces patients sont plus jeunes, ont un meilleur niveau socio-économique, sont en bonne santé et consomment significativement moins de tabac et d'alcool [8]. L'infection orale à papillomavirus étant une maladie sexuellement transmissible, des différences notables dans les pratiques sexuelles ont également été rapportées. Ces patients ont significativement plus de partenaires et pratiquent davantage le sexe oral que leurs homologues HPV-négatifs [9]. Les antécédents de dysplasie

Tableau 2.2. Spécificités cliniques des COP en fonction du statut HPV.

	COP HPV-positif	COP HPV-négatif
Âge	40–60 ans	50–70 ans
Sex-ratio	3 H/1 F	8 H/1 F
Niveau socio-économique	moyen/élevé	bas/moyen
Intoxication alcoolo-tabagique	absente/modérée	importante
Lien à la sexualité	oui	non
Stade tumoral	« petitT »/« gros N »	« gros T »/« petit/moyen N »
Risque métastatique	contrôle à distance : 70–90 %	contrôle à distance : 70–90 %
Lésions synchrones/métachrones	rares	fréquentes
Pronostic	bon	mauvais

et/ou de carcinome de la région ano-génitale sont également plus fréquemment retrouvés. Lors du diagnostic, les patients atteints d'un COP HPV-induit se présentent volontiers avec une tumeur peu évoluée (T1/T2), mais avec une atteinte ganglionnaire importante (N2/N3) [10]. Ces adénopathies sont fréquemment kystiques, pouvant faire évoquer à tort un kyste du 2e arc branchial [10]. Les secondes localisations tumorales synchrones ou métachrones, qui surviennent chez 10 à 15 % des patients atteints d'un cancer des VADS lié à l'intoxication alcoolo-tabagique, sont « anecdotiques » dans le contexte des cancers HPV-induits [11]. Enfin, le risque de métastase viscérale est comparable entre ces deux types de cancers, mais celles survenant chez les patients affectés par un COP HPV-induit se caractérisent par une survenue plus tardive et l'atteinte de sites anatomiques inhabituelles (dure-mère…) [12].

Spécificités pathologiques

Les COP-HPV positifs sont volontiers d'aspect peu différencié, non kératinisé et souvent décrits comme basaloïdes [13]. Contrairement aux cancers non HPV-induits qui se développent sur l'épithélium de surface, les COP HPV-positifs naissent dans le fond des cryptes amygdaliennes [13]. Le revêtement épithélial, à ce niveau, est différent puisqu'il s'agit d'un épithélium hautement spécialisé (épithélium réticulé). Cet épithélium est caractérisé par une population cellulaire spécifique et par une membrane basale discontinue afin de faciliter l'interaction entre les cellules immunitaires et les antigènes du milieu extérieur [14]. Les spécificités de cet épithélium sont potentiellement une des raisons expliquant le tropisme amygdalien des cancers des VADS HPV-induits. Les cryptes constitueraient un réservoir de virions et la discontinuité de la membrane basale faciliterait l'infection des cellules basales de l'épithélium qui sont les seules à être permissives aux HPV. Par ailleurs, des données plus récentes suggèrent que des molécules immunomodulatrices et plus particulièrement des molécules inhibant l'action des lymphocytes T (axe PD1/PD-L1) pourraient également jouer un rôle [15]. Ces molécules sont physiologiquement exprimées par les tissus lymphoïdes de l'oropharynx et contribuent à contrôler l'ampleur de la réponse immunitaire locale. Ce mécanisme vise à protéger le tissu lymphoïde, qui est le siège de stimulations antigéniques récurrentes, contre une réponse immunitaire excessive. Néanmoins, dans certaines conditions, ce « déficit relatif » de l'immunité locale favoriserait l'infection initiale des cellules épithéliales par les HPV, la persistance de l'infection et l'apparition d'une tumeur maligne.

Spécificités pronostiques

En dépit de certains aspects plus agressifs (statut ganglionnaire avancé, caractère peu différencié…), le pronostic des COP HPV-positifs est significativement meilleur que celui des autres cancers des VADS. De très nombreuses études rétrospectives, plusieurs méta-analyses ainsi que des essais cliniques récents en attestent [7, 16–19]. Les patients atteints d'un COP HPV-induit bénéficient d'un meilleur contrôle locorégional [19], d'un allongement significatif de la survie sans progression et d'une réduction du risque de décès toutes causes confondues de 38 à 80 % [7, 16, 17]. Ces résultats sont observés indépendamment de la nature du traitement tant que les standards sont respectés. Les raisons à l'origine de ces résultats très favorables restent à ce jour peu documentées. L'intoxication alcoolo-tabagique chronique explique partiellement ces différences de pronostic [7]. En effet, 20 à 30 % des décès survenant chez les patients HPV-négatifs sont liés à des comorbidités et 10 à 20 % de ces patients décèdent d'un second cancer lié au tabac [20]. Il est cependant évident que d'autres facteurs entrent en ligne de compte pour expliquer le meilleur pronostic des COP HPV-positifs. De nombreux auteurs ont émis l'hypothèse que des différences dans le profil (épi)génétique de ces tumeurs contribueraient à leur meilleure réponse thérapeutique. En effet, l'absence de certaines altérations génétiques induites par l'intoxication alcoolo-tabagique (mutation de TP53, surexpression de l'EGFR…) et l'existence d'anomalies affectant les mécanismes de réparation de l'ADN pourraient expliquer une plus grande radio et chimio-sensibilité ainsi qu'une moindre agressivité tumorale [21, 22]. D'autres études ont suggéré que le micro-environnement et notamment l'immunité à médiation cellulaire seraient impliqués dans le meilleur pronostic des COP HPV-positifs [23]. Enfin, il est primordial de rappeler que le pronostic des patients atteints d'un COP HPV-positif n'est pas homogène. Certains patients ont un risque d'échec carcinologique sensiblement plus important que d'autres [7, 24]. Ang et al. [7] ont montré que les patients atteints d'un COP HPV-positif avec une extension ganglionnaire avancée (N2b-N3) et fumant plus de 10 paquets/années avaient un risque accru de progression de leur maladie et de décès (taux de survie globale à 3 ans de 70,8 % (IC 95 % 60,7–80,8) comparativement aux patients non fumeurs (taux de survie globale à 3 ans de 93 % (IC 95 % 88,3–97,7). Il s'agit d'une notion essentielle car une majorité de patients atteints d'un COP HPV-positifs sont ou ont été fumeurs [25].

Problèmes liés au diagnostic

L'identification précise des tumeurs HPV-induites est un enjeu primordial. Malgré l'existence de spécificités cliniques et pathologiques, le recours à la biologie moléculaire est indispensable pour affirmer que le cancer est viro-induit [26]. Néanmoins, il n'existe à ce jour aucun consensus sur le moyen optimal d'identifier ces tumeurs. Les méthodes actuelles ont été principalement développées dans le cadre du cancer du col utérin. Cependant, contrairement à ces cancers qui sont tous liés à une infection persistante par un HPV oncogène, il existe plusieurs agents étiologiques au niveau de l'oropharynx. Par conséquent, il faut non seulement identifier le virus dans la tumeur, mais il est également impératif de prouver qu'il est directement impliqué dans l'oncogenèse. La recherche des ARNm des oncogènes viraux E6 et E7 par RT-PCR est considérée comme étant la preuve la plus forte de cette implication [27]. Cependant, l'identification des transcrits E6 et E7 n'est optimale que dans du tissu congelé et pose des contraintes techniques telles qu'elle n'est envisageable actuellement que dans des protocoles de recherche.

Méthodes diagnostiques usuelles

De nombreuses méthodes diagnostiques sont actuellement disponibles pour une « pratique de routine » (tableau 2.3). L'ADN viral peut être directement identifié par PCR ou par hybridation in situ sur du tissu inclus en paraffine (ou

Tableau 2.3. Avantages et inconvénients des principales techniques utilisées pour identifier les COP HPV-positifs.

Techniques	Avantages	Inconvénients
Immunohistochimie anti-p16	Hautement sensible Réalisable sur du matériel inclus en paraffine Preuve de l'implication dans l'oncogenèse Kits commerciaux disponibles (marquage CE) Simple et accessible en routine Peu onéreux	Manque de spécificité Marqueur indirect Absence de lien exclusive entre surexpression de p16, infection à HPV et oncogenèse
Recherche de l'ADN viral par hybridisation « in situ »	Hautement spécifique Réalisable sur du matériel inclus en paraffine Identification directe des cellules infectées Distinction entre forme épisomale et intégrée Kits commerciaux disponibles (marquage CE) Simple et accessible en routine	Manque de sensibilité Pas d'information sur la transcription des oncogènes viraux Difficulté d'interprétation dans certains cas
Recherche de l'ADN viral par PCR* (amorces consensus)	Hautement sensible Réalisable sur du matériel inclus en paraffine Identification simultanée de plusieurs génotypes Kits commerciaux disponibles (marquage CE) Simple et accessible en routine	Nécessité d'extraire l'ADN Perte du contexte tissulaire** Pas d'information sur la transcription des oncogènes viraux Risque de faux positifs (contamination***...)
Recherche des transcrits viraux (ARNm E6/E7) par RT-PCR (reverse-transcriptase PCR)	Hautement sensible et spécifique Technique « gold standard » pour affirmer l'implication dans l'oncogenèse	Nécessite du matériel congelé (rare) Nécessite d'extraire l'ARN (fragile) Perte du contexte tissulaire** « Réservé » aux laboratoires de recherche

* En fonction des sets d'amorces utilisés lors de la PCR, il est possible d'identifier un seul (amorces spécifiques) ou plusieurs génotypes simultanément (amorces dites consensus, ciblant une région commune à différents HPV). Les techniques de PCR permettent également de mesurer la charge virale (quantité de virus présent dans un échantillon).
** Les techniques ne conservant pas le contexte tumoral peuvent induire en erreur car dans certains cas l'échantillon analysé ne contient pas de cellules tumorales (biopsie faite en périphérie de la tumeur, tumeur nécrotique...). Pour éviter cet écueil, il est souhaitable, dans un premier temps, de contrôler histologiquement l'échantillon.
*** Une contamination est liée à un problème technique. Un échantillon positif contaminant un échantillon négatif. Des mesures strictes sont généralement mises en œuvre pour éviter ce type de biais.

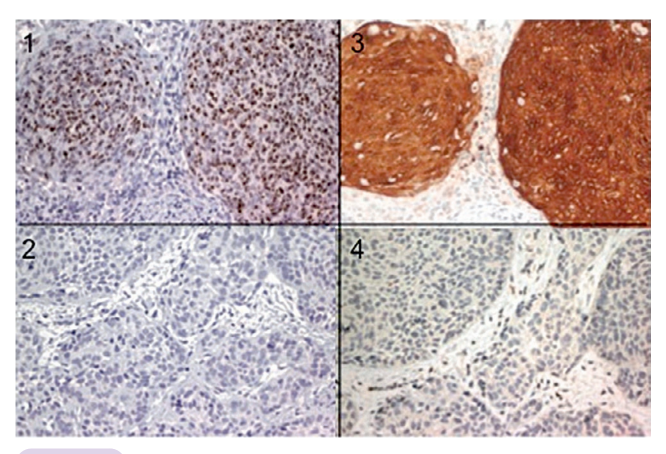


Fig. 2.13.

Coupes histologiques.
À gauche : hybridation in situ positive (1) et négative (2). À droite : immunomarquage anti-p16 positif (3) et négatif (4).

congelé). Cependant, la PCR bien qu'extrêmement sensible manque de spécificité et ne permet pas de faire la distinction entre une infection transitoire (5 à 10 % de la population a une infection orale à HPV et 1 % à HPV16), une contamination et une infection responsable de l'oncogenèse. Inversement, l'identification de l'ADN viral par hybridation in situ (fig. 2.13), bien que spécifique, manque de sensibilité. Une des techniques les plus répandues consiste à rechercher la surexpression de la protéine p16 par les cellules tumorales en immunohistochimie (fig. 2.13). Cette surexpression est non seulement fortement corrélée à l'infection à HPV, mais est également un témoignage indirect de l'implication virale dans l'oncogènese (elle témoigne de la dérégulation de la voie du rétinoblastome par l'oncoprotéine E7). Il s'agit d'une méthode très sensible, simple, peu onéreuse, et utilisable en routine dans les laboratoires d'anatomopathologie. En raison de ces multiples avantages, cette technique est utilisée dans de nombreux travaux et essais cliniques, notamment de déflation thérapeutique [28]. Néanmoins, cette technique connaît aussi plusieurs limites, dont la principale est l'existence de mécanismes alternatifs pouvant induire une hyperexpression de p16 indépendamment de toute infection virale. En effet, de nombreux travaux ont montré que 15–20 % des COP avec une expression accrue de p16 tout étaient HPV-négatifs [29]. En conséquence, l'utilisation isolée de l'expression de p16 fait donc courir le risque de considérer à tort des patients comme étant HPV-positifs.

Algorithmes diagnostiques

Afin de pallier les limites individuelles de chacun de ces tests, des stratégies diagnostiques combinant plusieurs techniques ont été développées. Deux algorithmes diagnostiques récents ont été largement diffusés et validés en pratique clinique dans de nombreux travaux [27, 30]. Leur première étape est commune et se base sur l'analyse de l'expression de p16 en IHC. Les échantillons p16-négatifs sont considérés comme étant HPV-négatifs et ceux qui sont p16-positifs subissent une seconde étape consistant en la recherche d'ADN viral par PCR [27] ou par hybridation in situ [30]. Les échantillons p16-positifs et contenant de l'ADN viral sont considérés comme HPV-induits. Ces algorithmes donnent de bons résultats mais ils nécessitent plusieurs tests pouvant impliquer des spécialités différentes, ils allongent la durée nécessaire au diagnostic et augmentent ainsi les coûts. L'idéal serait de disposer d'un seul test permettant non seulement d'identifier l'infection virale mais également de prouver son implication en tant qu'agent étiologique.

Perspectives thérapeutiques

Actuellement, les patients atteints d'un COP HPV-positif sont traités de façon similaire, pour un stade équivalent, à ceux atteints d'un cancer lié aux facteurs de risques traditionnels. Néanmoins, ces traitements s'accompagnent d'importantes toxicités aiguës et tardives. Les séquelles qui en résultent altèrent fortement la qualité de vie de ces patients pour lesquels une plus grande probabilité de guérison est attendue. Ces considérations sont à l'origine du concept de déflation thérapeutique. De nombreux essais sont actuellement en cours [28] (tableau 2.4). Ces études explorent principalement trois types de stratégies :

- recourir à une radio-chimiothérapie concomitante en substituant les sels de platine par du cetuximab qui est supposé être moins toxique ;
- pratiquer une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie à dose « réduite » chez les patients bons répondeurs ;
- évaluer l'apport des techniques chirurgicales dites « minimale-invasives » et moduler les indications et les doses de radiothérapie postopératoire en fonction des résultats histologiques.

Certaines de ces études ont fini leur phase d'inclusion et devraient donner leurs premiers résultats dans les années à venir. Bien que justifiés, ces essais suscitent néanmoins de nombreuses interrogations notamment d'ordre méthodologique. En effet, plusieurs essais définissent le statut HPV exclusivement en fonction de l'expression de la protéine p16. Néanmoins, ce marqueur manque de spécificité et il existe donc un risque non négligeable d'enrôler et de sous-traiter des patients dont la tumeur n'est pas HPV-induite.

Tableau 2.4. Principales études de déflation thérapeutique chez les COP HPV-positifs.

Identifiant*	Promoteur	Phase	Population étudiée	Intervention
Substitution du cisplatine par du cetuximab				
NCT01302834[a] RTOG 1016	Radiation therapy oncology group	III	n = 706 Stade III-IV (pas de T1-2 N0-1)	Radiothérapie (70 Gy) et cetuximab ou cisplatine (100 mg/m^2) hebdomadaire
NCT01874171[b] De Escalate HPV	Université de Warwick	III	n = 304 Stade III-IVa (pas de T1-2 N0 et N2b, N2c, N3 si tabagisme > 10 paquets/année)	Radiothérapie (70 Gy) et cetuximab ou cisplatine (100 mg/m^2) hebdomadaire
NCT01855451[c]	Trans-Tasmanian oncology group	III	n = 20 Stade III-IV (pas de T1-2 N1, T4N3 et N2b, N2c, N3 si tabagisme > 10 paquets/année)	Radiothérapie (70 Gy) et cetuximab ou cisplatine (40 mg/m^2) hebdomadaire
NCT01663259[d]	Université du Michigan	II	n = 36 Stage III-IV et tabagisme < 10 paquets/année (pas de T4 et N3)	Radiothérapie (70 Gy) et cetuximab hebdomadaire
Réduction des doses de radio et chimiothérapie				
NCT01530997[e]	Lineberger Comprehensive Cancer Center	II	n = 40 T1-3, N0-N2c et tabagisme < 10 paquets année ou abstinence > 5 ans	IMRT (54–60 Gy) et cisplatine (30 mg/m^2) hebdomadaire
NCT01088802[f]	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center	II	n = 60 T1-3, tout N (opérable)	IMRT (50,75 à 63 Gy, en 35 fractions sur 7 semaines) et cisplatine hebdomadaire les 3 premières et 3 dernières semaines
NCT01891695[g]	Université de Virginie	I	n = 45 Stade I-IVb	Évaluation de l'efficacité de 39.6 Gy (à la place de 50 Gy) sur le contrôle des cous cN0
Chimiothérapie d'induction (CI) suivie d'une réduction la de dose d'irradiation chez les bons répondeurs				
NCT01084083[h] ECOG 1308	Eastern Cooperative oncology group	II	n = 80 Stade III, IVa-b	CI (paclitaxel, cisplatine et cetuximab) suivie de radiothérapie à dose standard ou réduite (54 Gy) en fonction de la réponse à la CI
NCT01706939[i]	Mount Sinai School of Medicine	III	n = 365 Stade III, IV sans tabagisme actif les 2 dernières années	CI (3 cycles de TPF) suivie d'IMRT à dose standard avec du carboplatine ou à dose réduite (56 Gy) avec du carboplatine et du cetuximab en fonction de la réponse à la CI
Chirurgie transorale première				
NCT01898494[k] ECOG 3311	Eastern Cooperative oncology group	II	n = 377 Stade III-IVa (pas de T1-2 N1)	Chirurgie transorale suivie d'une évaluation du risque histologique : – Patients à bas risque : pas de traitement complémentaire – Patients à risque intermédiaire : IMRT avec randomisation de la dose (50 versus 60 Gy) – Patients à haut risque : IMRT (66 Gy) avec cisplatine hebdomadaire (40 mg/m^2)
NCT01687413[l]	Washington University School of Medicine	III	n = 496 T1-4a avec marge histologique négative et métastase ganglionnaire en rupture capsulaire	Chirurgie transorale suivie d'une randomisation : IMRT seule (60 Gy, 30 fractions) ou avec du cisplatine (40 mg/m^2)

* www.clinicaltrials.gov.
Les essais RTOG 1016 et ECOG 1308 ont achevé leur phase d'inclusion. Dans l'essai ECOG 3311, la stratification du risque est définie ainsi : 1) Risque faible : T1-T2/N0- N1 avec des marges négatives ; 2) Risque intermédiaire : marges histologiques faibles, 2 à 4 métastases ganglionnaires, rupture capsulaire < 1 mm, embole(s) vasculaire(s), engainement(s) périnerveux ; 3) Risque fort : marges histologiques positives, > 5 métastases ganglionnaires, rupture capsulaire > 1 mm.

Définition du statut HPV par :
– p16 (IHC) : a, b, c, g, j, k, l
– p16 (IHC) et identification de l'ADN HPV : d, i
– p16 (IHC) et/ou identification de l'ADN HPV : e, f, h

D'autre part, bien que le pronostic des COP HPV-positifs soit généralement meilleur que celui de leurs homologues HPV-négatifs, il persiste une importante hétérogénéité. En conséquence, le concept de déflation ne devrait s'appliquer qu'aux patients dont les chances de contrôle oncologique sont les plus fortes soulignant ainsi l'importance de la sélection des patients. Certaines études n'ont inclus que des COP HPV-positifs avec une extension ganglionnaire limitée et une intoxication tabagique nulle ou faible mais d'autres essais sont moins prudents. Une autre question capitale est liée au niveau de déflation thérapeutique que l'on peut s'autoriser sans prendre de risque excessif. En effet, prévenir les séquelles thérapeutiques est un objectif fortement souhaitable mais il ne doit pas être atteint aux dépens de la survie. Enfin, il est important de souligner qu'à l'exception des quelques essais de vaccination thérapeutique, la plupart des études en cours ne tirent pas vraiment parti des spécificités biologiques des COP HPV-positifs. Ces études s'appuient sur des modalités thérapeutiques « conventionnelles » alors qu'il serait intéressant de cibler des dérégulations propres aux COP HPV-positifs, ce qui nécessite de mieux comprendre leurs mécanismes biologiques.

Conclusion

Les COP HPV-induits constituent une pathologie distincte des autres cancers des VADS. L'émergence de ces cancers impose dès aujourd'hui de réfléchir à des stratégies diagnostiques, thérapeutiques et de surveillance spécifiques. Néanmoins, ces objectifs ne pourront être pleinement atteints qu'à condition de mieux comprendre leur histoire naturelle ainsi que leurs mécanismes oncogéniques propres.

Références

[1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. Cancer J Clin 2005 ; 55 : 74–108.
[2] Braakhuis BJ, Visser O, Leemans CR. Oral and oropharyngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2006 : Increasing incidence, but not in young adults. Oral Oncol 2009 ; 45 : 85–9.
[3] Garnaes E, Kiss K, Andersen L, et al. A high and increasing HPV prevalence in tonsillar cancers in Eastern Denmark, 2000–2010 : The largest registry-based study to date. Int J Cancer 2014 Oct 4 : http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29254.
[4] Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 4294–301.
[5] Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol 2005 ; 32(Suppl 1) : S16–24.
[6] zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer : from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer 2002 ; 2 : 342–50.
[7] Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human Papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010 ; 363 : 24–35.
[8] Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16- positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 2008 ; 100 : 407–20.
[9] D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2007 ; 356 : 1944–56.
[10] Goldenberg D, Begum S, Westra WH, et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer : an HPV-associated phenomenon. Head Neck 2008 ; 30 : 898–903.
[11] Rietbergen MM, Braakhuis BJ, Moukhtari N, et al. No evidence for active human papillomavirus (HPV) in fields surrounding HPV-positive oropharyngeal tumors. J Oral Pathol Med 2014 ; 43 : 137–42.
[12] Huang SH, Perez-Ordonez B, Liu FF, et al. Atypical clinical behavior of p16-confirmed HPV-related oro- pharyngeal squamous cell carcinoma treated with rad- ical radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 ; 82 : 276–83.
[13] Begum S, Cao D, Gillison M, Zahurak M, Westra WH. Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. Clin cancer res 2005 ; 11 : 5694–9.
[14] Nave H, Gebert A, Pabst R. Morphology and immunology of the human palatine tonsil. Anat Embryol. 200 ; 204 : 367–73.
[15] Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, et al. Evidence for a role of the PD-1 : PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Res 2013 ; 73 : 1733–41.
[16] Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. J Natl Cancer Inst 2008 ; 100 : 261–9.
[17] Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324 : a subset analysis from an international phase III trial. Ann Oncol 2011 ; 22 : 1071–7.
[18] Rischin D, Young RJ, Fisher R, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 4142–8.
[19] Lassen P, Eriksen JG, Krogdahl A, et al. The influence of HPV-associated p16- expression on accelerated fractionated radiotherapy in head and neck cancer : evaluation of the randomised DAHANCA 6&7 trial. Radiother Oncol 2011 ; 100 : 49–55.
[20] Rose BS. Population-based study of competing mortality in head and neck cancer. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 3503–9.
[21] Mirghani H, Amen F, Moreau F, Guigay J, Hartl DM, Lacau St Guily J. Oropharyngeal cancers : relationship between epidermal growth factor receptor alterations and human papillomavirus status. Eur J Cancer 2014 ; 50 : 1100–11.
[22] Seiwert TY, Zuo Z, Keck MK, et al. Integrative and comparative genomicanalysis of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas. Clin Cancer Res 2014 Jul 23 ; pii : clincanres.3310.2013.
[23] Jung AC, Guihard S, Krugell S, et al. CD8-alpha T-cell infiltration in human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma correlates with improved patient prognosis. Int J Cancer 2013 ; 132 : 26–36.
[24] O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. J Clin Oncol 2013 ; 31 : 543–50.

[25] Granata R, Miceli R, Orlandi E, et al. Tumor stage, human papillomavirus and smoking status affect the survival of patients with oropharyngeal cancer : an Italian validation study. Ann Oncol 2012 ; 23 : 1832–7.
[26] Mirghani H, Amen F, Moreau F, Guigay J, Ferchiou M, Melkane AE, et al. Human papilloma virus testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma : what the clinician should know. Oral Oncol 2014 ; 50 : 1–9.
[27] Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. Int J Cancer 2007 ; 121 : 2465–72.
[28] Mirghani H, Amen F, Blanchard P, et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma : Ongoing trials, critical issues and perspectives. Int J Cancer 2014 Mar 13 ; http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28847.
[29] Wasylyk B, Abecassis J, Jung AC. Identification of clinically relevant HPV-related HNSCC : in p16 should we trust ? OralOncol 2013 ; 49 : 33–7.
[30] Singhi AD, Westra WH. Comparison of human papillomavirus in situ hybridization and p16 immunohistochemistry in the detection of human papillomavirus-associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience. Cancer 2010 ; 116 : 2166–73.

Adénopathie cervicale maligne en apparence primitive

E. Reyt

Il s'agit d'une adénopathie cervicale métastatique d'un carcinome épidermoïde dont le foyer primitif n'a pu être retrouvé au terme d'un bilan exhaustif. En effet, l'identification et le traitement du foyer primitif sont primordiaux pour la qualité du contrôle de l'évolution de la maladie cancéreuse. Cette éventualité représente entre 1 et 2 % des cancers de la tête et du cou pris en charge [1].

Démarche diagnostique

Elle est avant tout clinique. Dans le cas d'une adénopathie prévalente, situation où le motif de consultation est une tuméfaction cervicale, les caractéristiques de l'adénopathie métastatique doivent alerter d'emblée le praticien. La dureté de l'adénopathie, la perte de sa forme oblongue sont des signes précoces. La fixation est plus tardive. Sa présence chez un sujet tabagique ou éthylo-tabagique va orienter d'emblée les recherches au niveau des voies aérodigestives supérieures. De même, chez un sujet originaire de l'Asie du Sud-Est ou d'un pays du Maghreb, l'examen sera orienté vers un carcinome indifférencié du cavum (UCNT). L'interrogatoire s'attachera à dépister des signes fonctionnels tels une dysphonie, une dysphagie, une odynophagie, une otalgie réflexe orientant vers la région pharyngolaryngée, une obstruction nasale évolutive, des épistaxis, une hypoacousie récente vers la région rhino-pharyngée [2].

L'examen clinique méthodique va explorer visuellement puis par la palpation la cavité buccale et l'oropharynx. L'hypopharynx et le larynx seront explorés par laryngoscopie indirecte. L'examen du cavum sera facilité par l'utilisation d'un nasofibroscope introduit au travers d'une cavité nasale. Cette nasofibroscopie est recommandée aussi pour l'exploration pharyngolaryngée en complément de la laryngoscopie indirecte. Au terme de cet examen clinique, le clinicien dépiste dans environ 60 % des cas la tumeur primitive qui nécessitera alors le bilan approprié. Il s'agissait alors d'une adénopathie prévalente [2].

Si, au terme de cet examen clinique soigneux, on ne retrouve pas de tumeur primitive, il s'agit alors d'une adénopathie cervicale maligne en apparence primitive. L'adénopathie doit être mesurée, sa topographie précisée selon la classification de Robbins [2] et d'autres adénopathies cervicales recherchées. De même, un examen général explorera les autres aires ganglionnaires, le foie et la rate.

La grande majorité des auteurs met en avant une stratégie spécifique après analyse de travaux récents. Cette stratégie inclut une tomodensitométrie cervico-thoracique avec injection, une ponction cytologique de l'adénopathie éventuellement écho-guidée, une TEP-FDG puis une panendoscopie avec biopsies guidées par les données de la TEP FDG. Les résultats de la méta-analyse menée par Rusthoven [3] ont montré pour la TEP FDG une sensibilité de 88 %, une spécificité de 75 % et une précision localisatrice de 79 %. Cet examen a pu détecter la lésion primitive dans 25 % des cas où le bilan initial classique n'avait pu la mettre en évidence. Il a pu aussi dépister des métastases dans 11 % des cas et d'autres adénopathies dans 16 % des cas. Cette stratégie impose pour cette raison que la TEP-FDG soit réalisée avant la panendoscopie. Si la TEP-FDG était réalisée après l'endoscopie et les biopsies, elle serait source de faux positif en montrant des foyers de fixation en rapport avec les lésions muqueuses engendrées par les prélèvements. La

panendoscopie inclut une pharyngolaryngoscopie, une trachéobronchoscopie et une œsophagoscopie, explorations qui nécessitent une anesthésie générale.

De nombreux auteurs font état de l'intérêt de l'amygdalectomie systématique qui retrouve le foyer primitif dans 25 à 39 % des cas [4–8]. Si une majorité propose une amygdalectomie homolatérale à l'adénopathie, certains proposent que l'amygdalectomie soit réalisée de façon bilatérale [9, 10]. Des articles récents [11–14] font même état de l'intérêt de réaliser une amygdalectomie bilatérale associée à une résection de la muqueuse de la base de la langue lors d'une chirurgie endoscopique robotisée. Durmus [12] retrouve ainsi, après le bilan décrit au-dessus, 17 carcinomes oropharyngés (12 foyers amygdaliens et 5 dans la base de la langue) au sein d'une série de 22 patients avec une AMAP.

Il est important de préciser la forme clinique représentée par une adénopathie d'aspect kystique qui siège habituellement dans le territoire jugulocarotidien supérieur et qui pourrait faire évoquer un kyste du 2e arc branchial. Ces adénopathies ont été longtemps considérées comme d'origine branchiale et étiquetées « branchiome malin » à tort. À propos de 6 patients en 1974, Micheau [4] avait suggéré que le foyer primitif était dans la loge amygdalienne. Thompson [5] a rapporté une série rétrospective de 136 patients pris en charge pour une adénopathie métastatique kystique. Lors du bilan puis du suivi, une lésion primitive a été dépistée dans l'amygdale homolatérale chez 87 patients (64 %) et 11 dans le rhino-pharynx (8 %). Cet article suggère de considérer toute adénopathie d'allure kystique comme ayant son origine au niveau du pharynx et plus particulièrement de l'amygdale homolatérale. L'indication d'une amygdalectomie sera privilégiée d'autant qu'il s'agit d'une forme kystique. Un kyste branchial est une situation exceptionnelle chez un sujet de plus de 40 ans et ce diagnostic doit toujours être reconsidéré. Il s'agit d'une adénopathie métastatique kystisée dont le foyer primitif siège habituellement dans la loge amygdalienne.

Liens avec HPV

De plus en plus de cas de carcinomes de l'oropharynx sont liés à l'HPV 16 [15, 16]. La présence d'HPV au sein de la tumeur est précisée directement par le dépistage de l'ADN viral par PCR ou indirectement par la surexpression de la protéine p16 en IHC [16]. Dans une série de 131 cas de carcinome oropharyngé, Weiss et al. [17] retrouvent de façon hautement significative la présence d'HPV16 au sein des adénopathies métastatiques. Ils proposent, du fait de la localisation oropharyngée fréquemment retrouvée, de rechercher soit HPV 16 par PCR, soit la surexpression de p16 en IHC de façon systématique au sein des ganglions prélevés dans les cas d'AMAP. La découverte de la présence d'HPV orienterait les recherches plus spécifiquement vers l'oropharynx incluant les amygdales palatines et la base de la langue [18–20]. Cependant, les ganglions ne sont prélevés en règle qu'après la fin du bilan exhaustif décrit. Une alternative serait de proposer une recherche de p16 en IHC sur les cellules tumorales prélevées lors d'une ponction cytologique ganglionnaire au début du bilan [19–22]. Cependant, ces études expérimentales ne sont pas encore proposées en routine dans le bilan initial. La détection de la présence d'HPV lors de l'étape diagnostique pourrait être prise en compte dans l'indication thérapeutique.

Cervicotomie exploratrice avec adénectomie

La cervicotomie exploratrice est l'étape finale diagnostique et, dans le même temps le premier temps thérapeutique, à condition que le bilan ait été bien conduit et oriente vers le diagnostic de métastase ganglionnaire très probable d'un carcinome épidermoïde. L'éventualité d'un curage ganglionnaire cervical complet homo latéral a été retenue et le patient en a été informé. L'analyse histologique extemporanée confirme le diagnostic d'adénopathie métastatique d'un carcinome malpighien grâce à un prélèvement histologique sur pièce d'adénectomie, en particulier en cas de doute avec une localisation cervicale d'un lymphome ou une métastase ganglionnaire d'un carcinome différencié de la glande thyroïde. La stratégie inclut alors une cervicotomie par incision sur le tracé d'un curage ganglionnaire, adénectomie et analyse histologique extemporanée. Si l'analyse confirme qu'il s'agit d'une métastase ganglionnaire d'un carcinome malpighien, un curage ganglionnaire homolatéral complet est effectué. Si l'adénopathie est volumineuse ou envahissant les structures voisines, le curage emportera les structures au contact tels les muscles ou la veine jugulaire interne. En cas d'adénopathie jugée inextirpable du fait d'un envahissement des parois de la carotide interne ou des muscles de la nuque, lors du bilan préopératoire incluant la TDM injectée, on peut discuter une simple biopsie ou arrêter le diagnostic sur une ponction cytologique si elle est suffisamment informative et caractéristique. L'étendue du curage ganglionnaire ne fait pas l'objet de consensus entre l'adénectomie isolée, le curage sélectif ou le curage fonctionnel (radical modifié des Anglo-Saxons) et le curage radical ou traditionnel [23–26].

La stratégie diagnostique de prise en charge est rappelée dans la fig. 2.14.

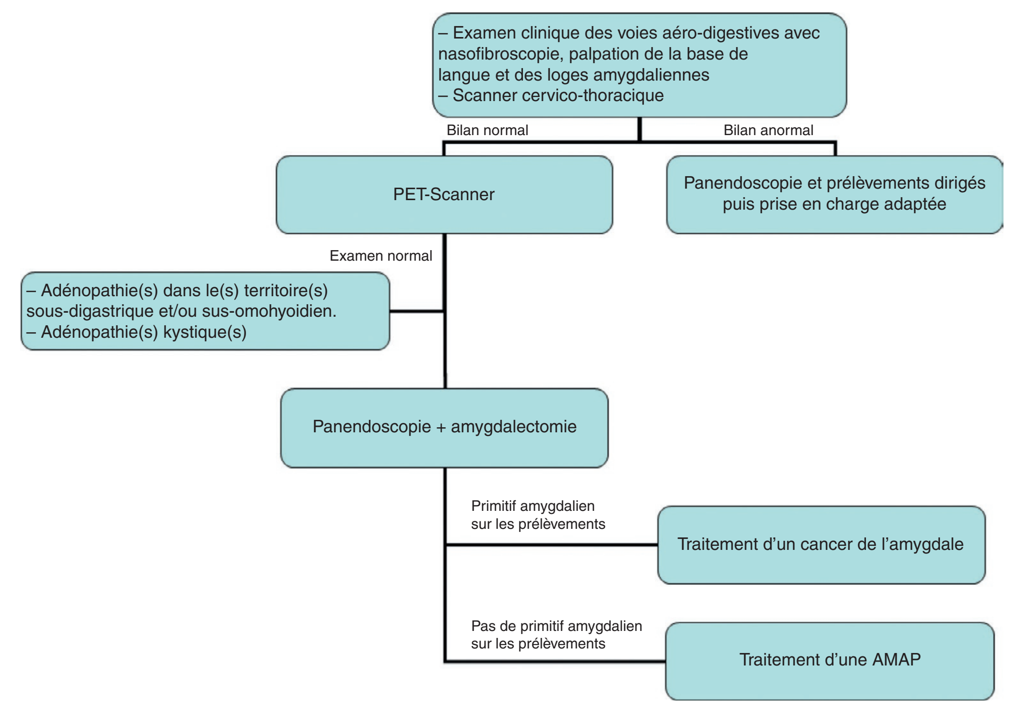


Fig. 2.14.
Stratégie diagnostique.

Prise en charge thérapeutique

Il n'existe pas de stratégie thérapeutique consensuelle avec un niveau de preuve suffisant devant une AMAP. À ce jour, les études randomisées n'ont pu aboutir pour comparer la nécessité ou non d'un évidement ganglionnaire, les modalités de la radiothérapie, notamment le volume cible, enfin les cas qui devraient bénéficier d'une radio chimiothérapie concomitante. Le point essentiel, sujet de controverse est de définir les modalités thérapeutiques qui ont les meilleures chances de contrôler l'évolution de la maladie avec une toxicité tardive la plus faible. L'étendue de l'irradiation inclut classiquement les aires ganglionnaires de façon bilatérale, les trois étages du pharynx et le larynx [27]. Ce volume d'irradiation obtient un taux de contrôle satisfaisant cependant au prix d'une morbidité assez lourde. Le taux de survenue de la tumeur primitive, après cette irradiation, est inférieur à celui de l'émergence d'une seconde localisation. Du fait qu'il est exceptionnel de retrouver dans les cas d'AMAP une localisation hypopharyngée ou laryngée lors du bilan recommandé plus haut, certaines équipes n'incluent plus ces sites dans le volume d'irradiation, d'autant que le patient n'est pas tabagique et que les adénopathies siègent dans les territoires II et III sans que le taux de survenue d'une tumeur primitive soit plus élevé [28]. Ces informations suggèrent que l'on pourrait limiter la toxicité pour des résultats carcinologiques similaires.

Les doses concernant le site primitif potentiel pourraient être diminuées. Une irradiation des sites pharyngés et laryngés à la dose de 50 Gy en 25 fractions est admise depuis les travaux de Fletcher [29]. Cette irradiation a démontré son intérêt pour diminuer le taux de survenue de la tumeur primitive (< 10 %). La discussion porte sur le fait d'irradier ou non le rhino-pharynx chez des patients tabagiques sans facteur de risque d'un carcinome indifférencié du cavum. La survenue d'un carcinome du cavum en l'absence d'irradiation est un événement suffisamment rare pour que l'on épargne cette région du volume d'irradiation [30].

Par ailleurs, il semble que le nombre de cas d'AMAP liés à l'HPV soit élevé [31]. Il est maintenant démontré que les cancers oropharyngés liés à l'HPV sont de meilleur pronostic [32]. De ce fait, plusieurs essais sont en cours pour étudier les résultats carcinologiques et fonctionnels d'une déflation thérapeutique en présence d'HPV au sein de l'adénopathie. L'utilisation récente de la chirurgie endoscopique robotisée ayant permis de retrouver dans un nombre important de cas la tumeur primitive au sein de l'oropharynx, il est possible d'extrapoler le fait qu'un certain nombre de carcinomes limités T1 de la base de la langue ou de l'amygdale palatine sont associés à des

adénopathies de stade avancé N2 ou N3 [32]. Ces carcinomes, quand ils sont liés à l'HPV, sont actuellement traités par chimio-radiothérapie concomitante avec un taux de contrôle du cancer appréciable. Dans le cas où l'HPV est retrouvé au sein de l'AMAP, 2 modalités thérapeutiques peuvent être proposées : la chimio-radiothérapie concomitante ou le curage ganglionnaire suivi de radiothérapie avec des résultats analogues sur la survie globale et la survie sans rechute. Cette stratégie rejoint celle préconisée par les recommandations découlant des travaux du National Comprehensive Network [30], en particulier sur les modalités du traitement adjuvant. Cette radiothérapie post-opératoire peut être modulée en fonction des données de l'analyse anatomopathologique, à savoir l'existence d'une rupture capsulaire ganglionnaire en particulier [33, 34]. Dans ce cas, une chimio-radiothérapie concomitante sera indiquée ou une radiothérapie associée au cetuximab chez le sujet âgé ou en insuffisance rénale [35]. Keller et al. [31] proposent une chimio-radiothérapie concomitante chez les patients p16 + , seulement en cas de rupture capsulaire ganglionnaire macroscopique. Dans leur série limitée à 39 patients, parmi ceux classés p16 + , la survie en cas de rupture capsulaire ganglionnaire (n = 12) et sans rupture (n = 14) n'avait pas de différence significative (80 versus 100 %), tandis que la comparaison pour ceux sans association à HPV, la survie était significativement différente s'il existait une rupture capsulaire (n = 5) ou non (n = 21) (95 versus 40 % respectivement $p = 0{,}018$).

La stratégie d'évidement ganglionnaire, suivie de radiothérapie ou de chimio-radiothérapie concomitante, est encore celle qui est recommandée dans les référentiels mais cette stratégie pourrait être modulée en fonction du statut ganglionnaire mais aussi du statut HPV si les études confirment les résultats carcinologiques annoncés [36]. Nous pouvons aussi extrapoler que le nombre de cas où la tumeur primitive n'est pas retrouvée devrait être de plus en plus rare.

Références

[1] Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours : Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. Radiotherapy Oncology 2000 ; 55 : 121–9.

[2] Lacau Saint Guily J. Approches diagnostiques et thérapeutiques actuelles des adénopathies des carcinomes des voies aéro-digestives supérieures La Revue du Praticien Monographie. Cancers des voies aéro-digestives supérieures 2006 ; 15 : 1652–7.

[3] Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC, et al. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. Cancer 2004 ; 101(11) : 2641–9.

[4] Micheau C, Cachin Y, Caillou B. Cystic metastases in the neck revealing occult carcinoma of the tonsil. A report of six cases. Cancer 1974 ; 33 : 228–33.

[5] Thompson LD, Heffner DK. The clinical importance of cystic squamous cell carcinomas in the neck : a study of 136 cases. Cancer 1998 ; 82 : 944–56.

[6] Lapeyre M, Malissard L, Peiffert D, et al. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary : is a tonsillectomy necessary ? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 ; 39 : 291.

[7] Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. Cancer Treat Rev 2004 ; 30 : 153–64.

[8] Randall DA, Johnstone PA, Foss RD, Martin PJ. Tonsillectomy in diagnosis of the unknown primary tumor of the head and neck. Otolaryngol Head Neck Surg 2000 ; 122(1) : 52–5.

[9] Koch WM, Bhatti N, Williams MF, et al. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. Otolaryngol Head Neck Surg 2001 ; 124 : 331–3.

[10 Kothari P, Randhawa PS, Farrell R. Role of tonsillectomy in the search for a squamous cell carcinoma from an unknown primary in the head and neck. Br Oral maxillofac Surg 2008 ; 46 : 283–7.

[11] Karni RJ, Rich JT, Sinha P, Haughey BH. Transoral laser microsurgery : a new approach for unknown primaries of the head and neck. Laryngoscope 2011 ; 121 : 1194–201.

[12] Mehta V, Johnson P, Tassler A, Kim S, Ferris R, Nance M, et al. A New Paradigm for the Diagnosis and Management of Unknown Primary Tumors of the Head and Neck : A Role for Transoral Robotic. Surgery Laryngoscope 2012 ; 123 : 146–51.

[13] Durmus K, Rangarajan SV, Old MO, Agrawal A, Teknos TN, Ozer E. Transoral robotic approach to carcinoma of unknown primary. Head Neck 2014 ; 36 : 848–52.

[14] Thomas H, Nagel MD, Michael L, Hinni MD, Richard E, Hayden MD, David G, Lott MD. Transoral laser microsurgery for the unknown primary : Role for lingual tonsillectomy. Head Neck 2014 ; 35 : 942–6.

[15] Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. J Natl Cancer Inst 2008 ; 100 : 261–9.

[16] Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010 ; 363 : 24–35.

[17] Weiss D, Koopmann M, Rudack C. Prevalence and impact on clinicopathological characteristics of human papillomavirus-16 DNA in cervical HPV in Cancer of Unknown Primary lymph node metastases of head and neck squamous cell carcinoma. Head & Neck 2011 ; 33 : 856–62.

[18] Bishop JA, Maleki Z, Valsamakis A, et al. Application of the hybrid capture assay to squamous cell carcinomas of the head and neck : a convenient liquid-phase approach for the reliable determination of human papillomavirus status. Cancer Cytopathol 2012 ; 120 : 18–25.

[19] Zengel P, Assmann G, Mollenhauer M, Jung A, Sotlar K, et al. Cancer of unknown primary originating from oropharyngeal carcinomas are strongly correlated to HPV positivity. Virchows Archiv 2012 ; 461 : 283–90.

[20] El-Mofty SK, Zhang MQ, Davila RM. Histologic identification of human papillomavirus (HPV)-related squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes : a reliable predictor of the site of an occult head and neck primary carcinoma. Head Neck Pathol 2008 ; 2 : 163–8.

[21] Begum S, Gillison ML, Nicol TL, Westra WH. Detection of human papillomavirus-16 in fine-needle aspirates to determine tumor origin in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Cancer Res 2007 ; 13 : 1186–91.

[22] Mehrotra R, Sharma N, Umudum H, et al. The role of cytopathology in diagnosing HPV induced oropharyngeal lesions. Diagn Cytopathol 2012 ; 40 : 839–43.

[23] Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, Goepfert H, Geara F, Ang KK. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site : outcomes and patterns of failure. Head Neck 1998 ; 20(8) : 674–81.

[24] Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 50(1) : 55–63.

[25] Strojan P, Anicin A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. Radiother Oncol 1998 ; 49 : 33–40.

[26] Reddy SP, Marks JE. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site : Results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 ; 37 : 797–802.

[27] Klem ML, Mechalakos JG, Wolden SL, Zelefsky MJ, Singh B, Kraus D, et al. Intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer of unknown primary : toxicity and preliminary efficacy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 ; 70 : 1100–7.

[28] Lu H, Yao M, Tan H. Unknown primary head and neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy : To what extent the volume should be irradiated. Oral Oncology 2009 ; 45(6) : 474–9.

[29] Jesse RH, Perez CA, Fletcher GH. Cervical lymph node metastasis : Unknown primary cancer. Cancer 1973 ; 31 : 854–9.

[30] Pfister DG, Ang KK, Brizel DM, Burtness BA, Cmelak AJ, Colevas AD, et al. Head and neck cancers. J Natl Compr Canc Netw 2011 Jun 1 ; 9(6) : 596–650.

[31] Keller LM, Galloway TJ, Holdbrook T, Ruth K, Yang D, Dubyk C, et al. p16 status, pathologic and clinical characteristics, biomolecular signature, and long-term outcomes in head and neck squamous cell carcinomas of unknown primary. Head Neck 2014 ; 36 : 1677–84.

[32] Straetmans JM, Olthof N, Mooren JJ, de JJ, Speel EJ, Kremer B. Human papillomavirus reduces the prognostic value of nodal involvement in tonsillar squamous cell carcinomas. Laryngoscope 2009 ; 119(10) : 1951–7.

[33] Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels inlocally advanced head and neck cancers : A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). Head Neck 2005 ; 27 : 843–50.

[34] Pajak TJ, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. NEJM 2004 ; 350(19) : 1937–44.

[35] Bonner J, Harari P, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006 ; 354 : 567–78.

[36] Jensen DH, Hedback N, Specht L, Høgdall E, Andersen E, Therkildsen MH, Friis-Hansen L, et al. Human Papillomavirus in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary Is a Common Event and a Strong Predictor of Survival. Plos One 2014 ; 9 : e110456 Research Article published 04 Nov 2014.

Chapitre 3

Explorations et bilans

PLAN DU CHAPITRE

Adénopathies cervicales, classifications, micrométastases, évidements

S. Périé, O. de Crouy Chanel

Toute adénopathie cervicale qui persiste impose un examen ORL simple ou spécialisé. Le terme adénopathie est réservé à un ganglion de taille ou de consistance significativement pathologique, pour l'opposer à un ganglion normal. Une adénopathie cervicale doit faire rechercher une tumeur primitive d'abord dans la région anatomique tête et cou. Un cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS) est à rechercher en premier lieu [1]. L'envahissement ganglionnaire dépend du territoire du drainage de la tumeur ; dans un faible nombre de cas, il s'agit d'une adénopathie tumorale sans porte d'entrée retrouvée [2]. Enfin, il faut rechercher un cancer de la thyroïde, de la peau et du cuir chevelu, de l'oreille ou des glandes salivaires.

Les causes tumorales non ORL sont représentées principalement par des adénopathies au cours d'hémopathies (lymphomes, leucoses), et plus rarement au cours de cancers bronchiques ou de cancers sous-diaphragmatiques (ganglion de Troisier à gauche) ou d'autres métastases (rein, sein, appareil gynécologique).

Les métastases ganglionnaires des cancers des VADS

À côté de leur pronostic local, les cancers des VADS ont leur pronostic en partie déterminé par l'existence de métastases ganglionnaires. L'envahissement ganglionnaire dépend de la taille de la tumeur initiale et de sa localisation : moins de 5 % dans les T1 du plan glottique, 20 à 30 % dans les tumeurs de l'endolarynx et jusqu'à 75 % dans les localisations très lymphophiles : cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, cavum et œsophage cervical.

Les adénopathies métastatiques des carcinomes épidermoïdes sont souvent cliniquement dures, arrondies, indolores ou plus volumineuses, encore mobiles ou fixées en profondeur, aux plans cutanés ou aux gros vaisseaux. Un point important doit être souligné : devant une adénopathie cervicale chronique, le diagnostic de carcinome épidermoïde doit aussi être évoqué chez le jeune ou le non-alcoolo-tabagique. Les cancers de l'oropharynx en particulier ou les cancers du cavum touchent une proportion importante de patients de moins de 45 ans, sans facteurs de risques alcoolo-tabagiques. L'Epstein-Barr virus (EBV) représente en effet un facteur de risque majeur dans les UCNT du cavum (*undifferentiated nasopharyngeal type*) [3]. Dans les cancers de l'oropharynx et de la cavité buccale, une partie significative est associée à un papillomavirus humain *Human Papilloma virus* (HPV) à haut risque oncogène (majoritairement le HPV 16). La proportion de cancer HPV-induit augmente de manière régulière depuis plusieurs décennies [4], chez des patients plus jeunes dont l'intoxication tabagique est moindre. Cette modification du tableau clinique doit rendre le praticien plus vigilant.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel d'une adénopathie chronique métastatique se fait :

- avec des formations pathologiques non ganglionnaires : les tumeurs glomiques, tumeurs hypervasculaires, développées le plus souvent dans la bifurcation carotidienne qu'elles écartent « en lyre », dont le diagnostic repose sur l'imagerie ; les kystes congénitaux développés à partir de reliquats de la 2e fente, exceptionnel après 40 ans, dont le diagnostic sera évoqué cliniquement et par la ponction cytologique et affirmé par la chirurgie et l'anatomopathologie. Les lymphangiomes kystiques sont moins systématisés, élastiques. Les autres diagnostics sont la palpation de la glande submandibulaire au cours de lithiases (sous-maxillite chronique lithiasique) ou de tumeurs bénignes ou malignes. Enfin, des tumeurs nerveuses le long des trajets des nerfs crâniens, en latéro-cervical (schwannome) ou en sus-claviculaire dont le diagnostic est suspecté par le bilan radiologique ;
- avec les adénopathies chroniques développées au cours d'une granulomatose tuberculeuse ou non (sarcoïdose) ou d'infections spécifiques (lymphoréticulose bénigne d'inoculation ou maladie des griffes du chat, mononucléose infectieuse, toxoplasmose) et avec les adénites non spécifiques.

Explorations complémentaires : tomodensitométrie (TDM), échographie, ponction cytologique, imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM), scintigraphie au 18 F-fluorodéoxyglucose (FDG) avec ou sans TDM (TEP-TDM)

Les aires ganglionnaires sont explorées en routine par la TDM avec injection, performante en termes de résolution spatiale, et par l'IRM avec injection de gadolinium [5]. Elles permettent de détecter des adénopathies non perceptibles cliniquement. Typiquement, les images ganglionnaires significatives sont arrondies et nécrosées en leur centre. La scintigraphie au 18Ffluorodéoxyglucose (FDG) par CDET (*coincidence detection emission tomography*), par TEP (*positron emission tomography*), et désormais par TEP-TDM est utile pour la recherche d'une tumeur primitive devant une adénopathie cervicale ou pour le bilan d'extension ou de récidive d'un carcinome connu [6–12] : la corrélation entre le TEP-FDG et les images scanographiques en augmentent la sensibilité et la spécificité [13].

L'échographie est un outil performant pour la stadification ganglionnaire, mais reste surtout utile actuellement pour guider la ponction cytologique afin de caractériser une adénopathie en l'absence de tumeur primitive retrouvée [14].

Toutefois, un certain nombre de métastases ganglionnaires de petite taille restent indétectables par l'imagerie, ce qui ne permet pas de sélectionner les patients chez qui un évidement de principe pourrait être évité.

Classification de Robbins (fig. 3.1, fig. 3.2 et fig. 3.3)

Le but de la classification de Robbins est de localiser par secteurs topographiques la présence d'adénopathies [15], en complément de la classification TNM classique AJCC. Cela permet d'homogénéiser les identifications, qu'elles soient : topographiques cliniques et d'imagerie, pathologiques, chirurgicales ou radiothérapique. Cette classification a été évolutive entre 2002 et 2008 [15,16], notamment sur les groupes V et IIb, impliquant d'être attentif aux groupes décrits dans la littérature en fonction des dates des articles publiés.

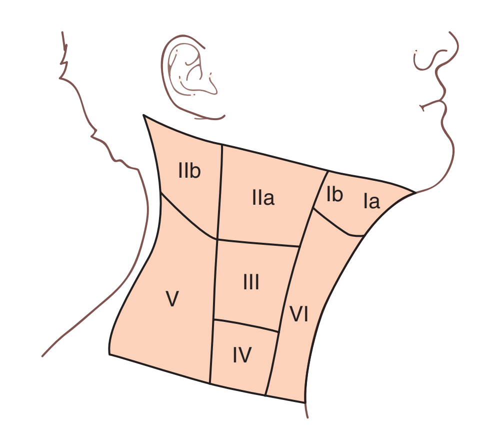


Fig. 3.1.
Groupes ganglionnaires selon la classification de Robbins.

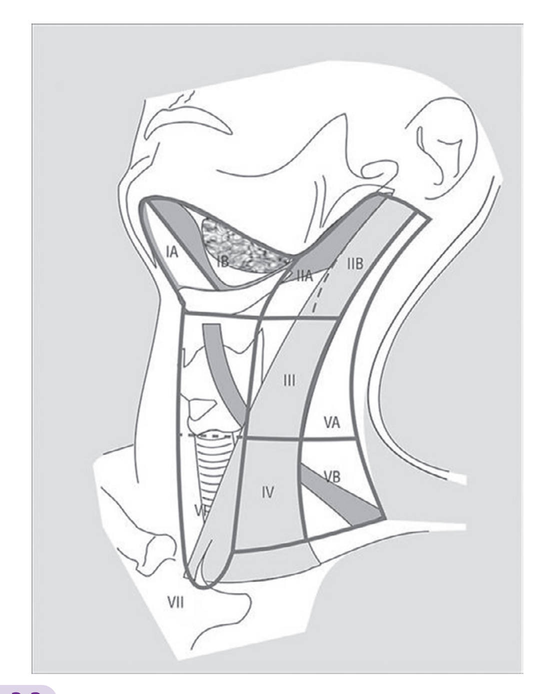


Fig. 3.2.
Groupes ganglionnaires selon la classification de Robbins.

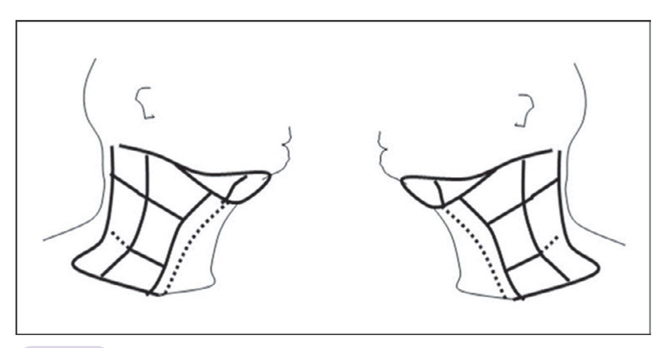


Fig. 3.3.
Schémas du dossier.

Le groupe IIa (classique groupe « sous-digastrique » ou « sous-angulo-maxillaire ») [15] correspond à la région de la bifurcation carotidienne ; c'est ce groupe qui est le plus souvent siège d'adénopathies métastatiques, car anatomiquement tous les lymphatiques de la région cervico-faciale convergent vers ce nœud lymphatique ; il n'a donc pas de valeur d'orientation vers la localisation d'une tumeur primitive. D'autres topographies ganglionnaires sont des sites de drainage plus privilégiés de certains sites anatomiques. Une adénopathie du groupe IIb (la classique région rétromandibulaire ou rétrospinale) doit orienter sur une tumeur du pharynx ou du larynx, mais aussi plus spécifiquement vers le cavum ou la région parotidienne. Une adénopathie du groupe I (classique région sous-mandibulaire sous-mental) doit faire rechercher une tumeur de la cavité buccale, tandis qu'une adénopathie du groupe IV doit faire examiner particulièrement la glande thyroïde, le sinus piriforme homolatéral. La classification de Robbins [15] ne prend pas en compte les adénopathies rétropharyngées, pourtant fréquentes, qui doivent être recherchées systématiquement sur le scanner, ni les adénopathies de la région parotidienne.

Le groupe VI comprend le groupe paratrachéal récurrentiel, le groupe prélaryngé et médiastinal supérieur dans la littérature française, alors que le groupe médiastinal supérieur chez les Anglo-Saxons est inclus dans le groupe VII. Il est classiquement le siège d'adénopathies dans les cancers de la thyroïde, les cancers de l'hypopharynx, de la sous-glotte et de l'œsophage cervical.

Adénopathies infracliniques et infraradiologiques, micrométastases

L'absence d'adénopathies cliniques ou radiologiques (N0) ne traduit l'absence de métastase ganglionnaire (pN-). Les scintigraphies préthérapeutiques au FDG ne permettent pas la détection des adénopathies de moins de 5 mm [11]. Les carcinomes épidermoïdes de la cavité orale et oropharyngés, classés N0, sont pN+ dans 35 % des cas [17]. La haute lymphophilie des cancers des VADS conduit donc, en règle, à traiter de principe les aires ganglionnaires, qu'il existe ou non des métastases détectables.

Un intérêt tout particulier a été porté depuis quelques années sur la détection des micrométastases. Les micrométastases se définissent par une infiltration tumorale ≤ 2 mm, et sont peu détectables en histologie classique, mais par des techniques immunohistochimiques et par des techniques de biologie moléculaire avec la *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), plus sensibles [18-21]. Ce facteur technique limite leur détection en analyse extemporanée. La présence de micrométastases varierait entre 5–58 % selon la littérature [22–24].

Signification pronostique

L'atteinte métastatique ganglionnaire est un élément déterminant du pronostic carcinologique : son existence, sa taille, l'existence d'une rupture capsulaire, d'une lymphangite périganglionnaire, de plusieurs adénopathies atteintes, d'adénopathies bilatérales ou controlatérales sont des éléments croissants d'aggravation du pronostic [24], par le biais d'une augmentation du risque de récidive cervicale ou de métastases à distance.

Adénopathies métastatiques en apparence primitives [25]

Le tableau d'adénopathies cervicales en apparence primitives (« unknown primary », ou CUP syndrom « carcinoma unknown primary », ou CAPI, cancer de primitif inconnu) a une fréquence estimée à 3 % [2–26], et fait l'objet d'un chapitre spécifique (voir Adénopathie cervicale maligne en apparence maligne).

Classifications TNM

La stadification ganglionnaire N de la classification TNM (tableau 3.1) est identique pour tous les sites tumoraux primitifs des VADS, en dehors du cavum qui a une classification T et N spécifique (tableau 3.2).

Tableau 3.1. Classification N (sauf cavum).

N0 : Absence d'adénopathie
N1 : Adénopathie homolatérale unique ≤ 3 cm
N2a : 1 adénopathie homolatérale unique < 3-6 cm ≥
N2b : > 1 adénopathie homolatérale < 3-6 cm ≥
N2c : Adénopathies bilatérales < 3-6 cm ≥
N3 : Adénopathie(s) > 6 cm

Tableau 3.2. Classification N cavum.

N0 : Absence d'adénopathie
N1 : Adénopathie homolatérale unique, ≤ 6 cm dans la plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire (les ganglions situés sur la ligne médiane sont considérés comme homolatéraux)
N2 : Adénopathies métastatiques bilatérales, ≤ 6 cm dans la plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire
N3 : Adénopathie(s) métastatique(s)
N3a : > 6 cm dans la plus grande dimension
N3b : Au niveau du creux sus-claviculaire

Évidements cervicaux

La chirurgie des aires ganglionnaires cervicales est une composante importante du traitement des cancers des VADS. Il consiste en l'exérèse des chaînes lymphatiques des groupes drainant les localisations tumorales. Il est réalisé, de principe, en l'absence d'adénopathies lors du bilan initial du fait du haut degré de lymphophilie des cancers des VADS (évidements prophylactiques), ou de nécessité (évidements de nécessité) en cas d'adénopathies tumorales lors du bilan. Seuls les cancers limités du plan glottique, à risque d'atteinte ganglionnaire inférieure à 5 %, ne justifient pas de traitement des aires ganglionnaires. Cependant, pour limiter les évidements de principe chez les patients N0 et les morbidités des évidements, les modalités de la technique du ganglion sentinelle sont en cours d'évaluation dans les cancers des VADS classés N0, et différencier les pN+ des pN- [27] (voir Ganglion sentinelle des cancers épidermoïdes de la cavité buccale, oropharynx et cancers du pharyngo-larynx).

L'évidement cervical des cancers des VADS comprend l'exérèse des groupes IIa, IIb, III et IV associé aussi aux groupes Ia et Ib pour les tumeurs de la cavité buccale. De plus, pour les tumeurs de l'hypopharynx, de la sous-glotte, de l'œsophage et de la trachée, l'évidement du groupe VI est réalisé, comprenant un évidement du groupe VI homolatéral qui peut être facilité par une lobo-isthmectomie. L'évidement est homolatéral si la tumeur est latéralisée ou bilatéral si la lésion est médiane ou en présence d'adénopathies bilatérales, notamment pour les cancers du sinus piriforme [28]. Un évidement partiel de quelques groupes [29, 30] ne paraît pas adapté à la lymphophilie des cancers des VADS, même en cas de N0 préopératoire, et compliquera toute reprise chirurgicale. Le traitement des adénopathies métastatiques en apparence primitive fait l'objet d'un chapitre spécifique.

Classiquement, les évidements cervicaux sont classés en évidements radicaux (qui emportent avec les structures cellulo-ganglionnaires, la veine jugulaire interne, le muscle sterno-cléido-mastoïdien et le nerf spinal), en évidements radicaux « modifiés », respectant une de ces structures fonctionnelles, et en évidements fonctionnels respectant toutes ces structures. Actuellement, les évidements sont aussi définis selon les zones topographiques traitées et selon les structures fonctionnelles respectées ou réséquées. Le terme d'évidement sélectif désigne les évidements portant sur les zones topographiques à risque pour une localisation tumorale donnée. L'évidement sera donc fonction de la localisation tumorale, de son extension et des adénopathies présentes.

L'évidement des groupes IIa, IIb, III et IV est classiquement fait de bas en haut et d'arrière en avant pour terminer sur le groupe IIA, en regard de l'artère thyroïdienne supérieure. Différentes étapes facilitent l'évidement (fig. 3.4 à fig. 3.9) :

- *1re étape* : exposition des racines cervicales postérieures et du ventre postérieur du digastrique ;
- *2e étape* : isolement du nerf spinal en évidant l'espace inter-jugulo-spinal puis le groupe rétrospinal ;
- *3e étape* : évidement du groupe sus-claviculaire en se plaçant à la tête du patient ;
- *4e étape* : dissection de bas en haut le long de l'axe jugulo-carotidien jusqu'au niveau du XII en haut, et emportant en avant la lame cellulaire située en dehors des muscles sous-hyoïdiens ;
- *5e étape* : évidement de la région sous-digastrique en suivant le XII jusqu'au pédicule laryngé supérieur.

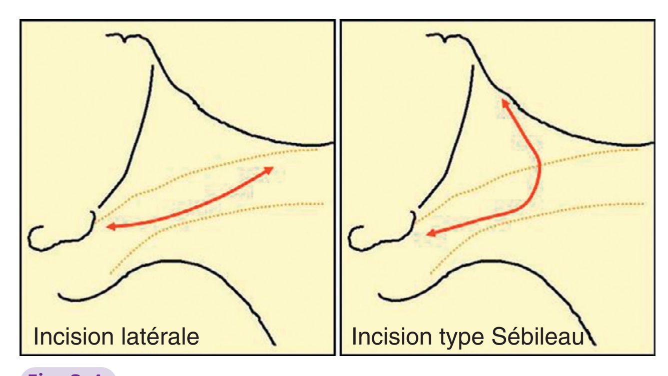


Fig. 3.4.
Incisions cutanées.

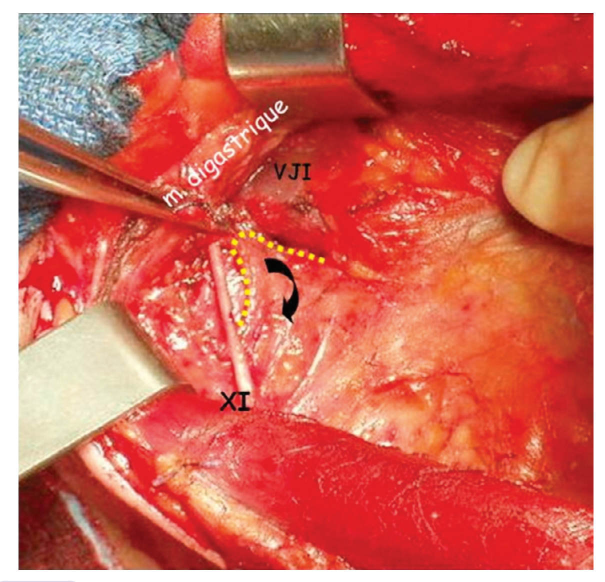


Fig. 3.5.
Vue latérale droite. Libération du triangle interspinojugulaire avant d'évider le groupe rétrospinal.
XI, nerf spinal ; VJI, veine jugulaire interne ; ventre postérieur du digastique.

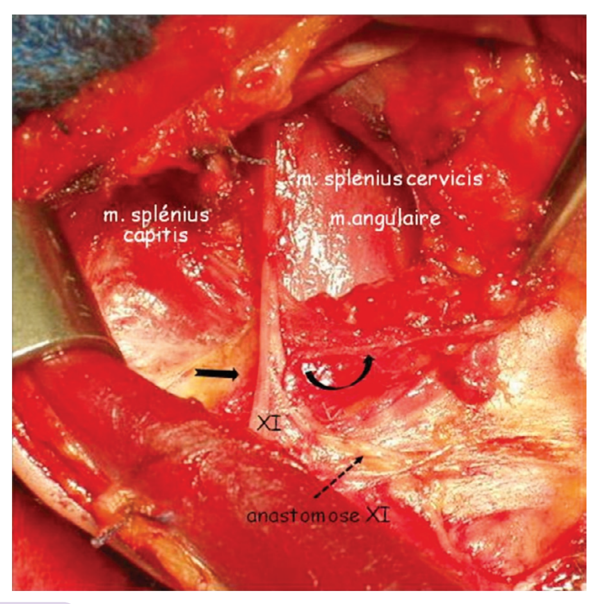


Fig. 3.6.

Vue latérale droite. Évidement du groupe IIb, après l'évidement interspinojugulaire, sans tracter le nerf spinal.
Le plan profond est le plan des muscles cervicaux profonds postérieurs. Le groupe IIB, rétrospinal, est tracté d'arrière en avant sous le nerf spinal et rejoint l'évidement interspinojugulaire.

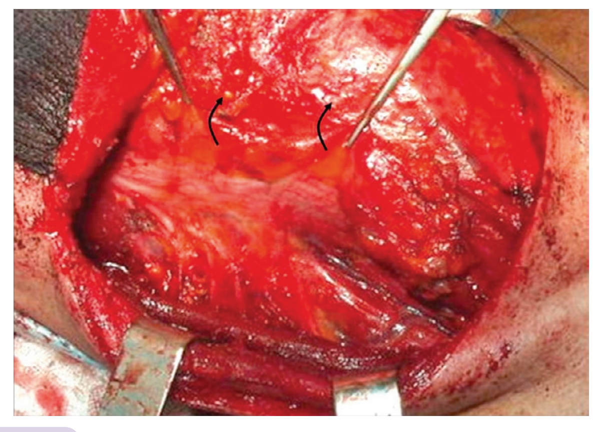


Fig. 3.7.

Vue latérale droite. Libération des groupes III et IV des racines cervicales postérieures, autour de la veine jugulaire interne.

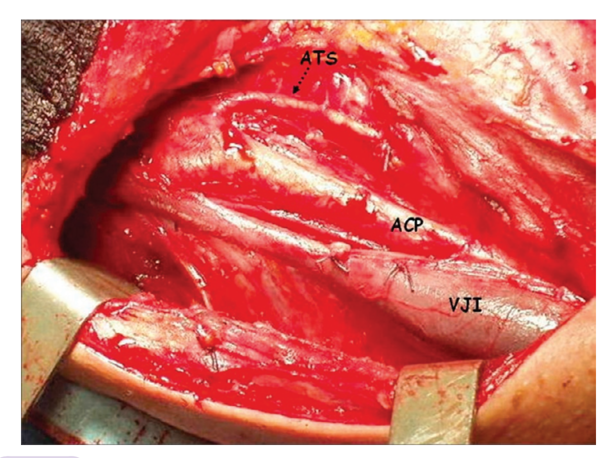


Fig. 3.8.

Vue latérale droite, après évidement fonctionnel.
ACP : artère carotide primitive ; VJI : veine jugulaire interne ; ATS : artère thyroïdienne supérieure.

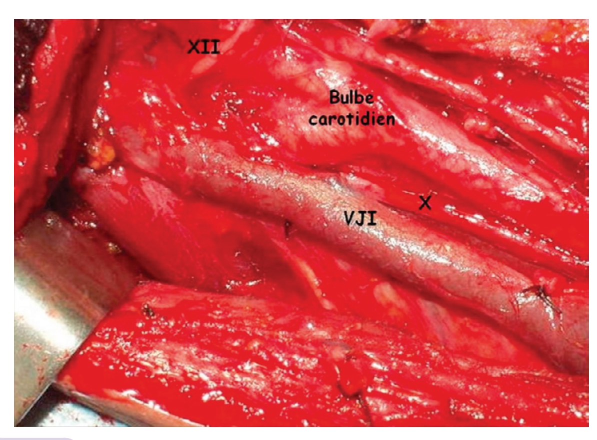


Fig. 3.9.

Vue latérale droite, après évidement fonctionnel.
VJI, veine jugulaire interne ; X, nerf pneumogastrique ; XII, nerf grand hypoglosse.

Pour les cancers de la cavité buccale, l'évidement se poursuit en faisant l'exérèse des groupes Ib puis Ia.

En présence d'une adénopathie prédominante dans un des groupes, il est indiqué, et souvent plus simple, de terminer l'évidement sur celui-ci.

L'ensemble des groupes est identifié sur liège où les groupes sont séparés dans des pots, pour l'envoi en anatomopathologie, avec les schémas des groupes ganglionnaires.

Un drainage est placé quelques jours selon les habitudes du service. Une kinésithérapie de(s) l'épaule(s) peut être débutée précocement pour lutter contre une ankylose de l'épaule [31]. Les massages du cou permettent aussi d'assouplir les cicatrices.

Notions anatomopathologiques

L'étude anatomopathologique des pièces d'évidement fournit des réponses essentielles pour le traitement et le pronostic. Les groupes topographiques sont définis par le chirurgien qui oriente la pièce en différents groupes topographiques selon la classification de Robbins [15], accompagnée d'un schéma utile pour l'anatomopathologiste, ce qui permettra une définition optimale des atteintes. Chaque ganglion est au mieux sectionné tous les 3 mm, et des coupes de 3 μm sont colorées

par l'hématéine-éosine-safran (HES), puis analysées en microscopie optique. L'anatomopathologiste doit définir le nombre de ganglions prélevés lors de l'évidement, le nombre d'adénopathies métastatiques (N+) groupe par groupe, leur taille, le ratio tumoral au sein du volume ganglionnaire, l'existence pour chaque adénopathie d'une rupture capsulaire (RC+) limitée ou massive, l'existence d'emboles lymphatiques et vasculaires extraganglionnaires, de valeur pronostique péjorative.

Le statut anatomopathologique de l'évidement est déterminant pour le choix du traitement régional par radiothérapie complémentaire. Un seul ganglion atteint sans rupture capsulaire n'est pas une indication à une radiothérapie complémentaire sur les aires ganglionnaires. L'existence de plusieurs adénopathies atteintes ou de ruptures capsulaires est un argument déterminant pour indiquer une radiothérapie complémentaire et un surdosage [32].

Conclusion

Une adénopathie cervicale persistante impose toujours un examen ORL à la recherche d'un cancer primitif. Les outils d'imagerie par TDM, IRM, scintigraphie FDG TEP-TDM, sont une aide précieuse pour établir un staging ganglionnaire en présence d'un cancer des VADS. La haute lymphophilie de ces cancers et l'existence de micrométastases nécessitent un traitement des aires ganglionnaires, à côté du traitement local (à l'exception des T1 glottiques, et des cancers rhinosinusiens où il n'y a pas de recommandation en faveur d'évidement de principe). Pour limiter les évidements chez les patients N0 mais potentiellement pN-, la technique du ganglion sentinelle, dans les cancers de la cavité buccale surtout, est en cours d'évaluation.

La réalisation d'un évidement doit être rigoureuse et emporter les groupes IIa, IIB, III et IV dans tous les cas, associée à un évidement des groupes Ia/Ib pour la cavité orale, et du groupe VI pour des localisations hypopharyngées, sous-glottiques, œsophagiennes et trachéales.

Références

[1] Lacau St Guily J, Périé S. Actualités dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. Bull Cancer 2006; 93 : 1–9.

[2] Strojan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT, Fagan JJ, et al,. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck : I. A review of diagnostic approaches. Head Neck 2013; 35 : 123–32.

[3] Spano JP, Busson P, Atlan D, Bourhis J, Pignon JP, Esteban C et al., Nasopharyngeal carcinomas : an update. Eur J Cancer 2003; 39 : 2121–35.

[4] Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol 2011; 29 : 4294–301.

[5] Iannessi A, Ouvrier MJ, Thariat J, Marcy PY. Imaging in head and neck cancers. Bull Cancer 2014; 101 : 469–80.

[6] Périé S, Talbot J-N, Monceaux G, Grahek D, Kerrou K, Montravers F. et al. The use of a coincidence gamma-camera to detect primary tumor with [18 F]-fluorodeoxyglucose in cervical lymph node metastases from an unknown origin. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000; 109 : 755–60.

[7] Bourguet P, le groupe SOR TEP-FDG. Standard, options et recommandations 2002 pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au [18 F]-FDG (TEP-FDG) en cancérologie. Bull Cancer 2003; 90 : S67–9.

[8] Syed R, Bomanji JB, Nagabhushan N, Hugues S, Kayani I, Groves A, Gacinovic S, et al. Impact of combined 18 F-FDG PET/CT in head and neck tumours. Br J Cancer 2005; 92 : 1046–50.

[9] 1 Guntinas-Lichius O, Peter Klussmann J, Dinh S, Dinh M, Schmidt M, Semrau R, et al. Diagnostic work-up and outcome of cervical metastases from an unknown primary. Acta Otolaryngol 2006; 126 : 536–44.

[10] Talbot JN, Kerrou K, Gutman F, Périé S, Grahek D, Lacau St Guily J, et al. Place de la TEP au FDG dans la localisation des cancers de primitif inconnu. Presse Med 2006; 35 : 1371–6.

[11] Périé S, Montravers F, Kerrou, Angelard B, Tassart M, Talbot J-N, et al. Fluorodeoxyglucose imaging using a coincidence gamma camera to detect head and neck squamous cell carcinoma and response to chemotherapy : a prospective study. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002; 111 : 763–71.

[12] Périé S, Hugentobler A, Susini B, Balogova S, Grahek D, Kerrou K, et al. A prospective study of the impact of FDG-PET on the patient's management in the detection of recurrence in advanced head and neck squamous cell carcinoma. J Otolaryngol 2007; 137 : 647–53.

[13] Keller F, Psychogios G, Linke R, Lell M, Kuwert T, Iro H, et al. Carcinoma of unknown primary in the head and neck : comparison between positron emission tomography (PET) and PET/CT. Head Neck 2011; 33:1569–75.

[14] Zhuang SM, Wu XF, Zhang GH. Management of lymph node metastases from unknown primary site to the head and neck. Mol Clin Oncol 2014; 2 : 917–22.

[15] Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlit A, et al. Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 134 : 536–8.

[16] Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, shaha A, et al. Neck dissection classification update proposed by the American head and neck Society and the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128 : 751–8.

[17] Garrel R, Makeieff M, Alovisetti C, Costes V, Comte F, Crampette F, et al. Les ganglions sentinelles dans les cancers oropharyngés et buccaux. FR ORL 2005; 88 : 108–15.

[18] Barrera JE, Miller ME, Said S, Jafek BW, Capana JP, Shroyer KR. Detection of occult cervical micrometastases in patients with head and neck squamous cell cancer. Laryngoscope 2003; 113 : 892–6.

[19] Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, et al. Detection of lymph node micrometastases in patients with squamous carcinoma of the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008; 265 : 1147–53.

[20] Garrel R, Dromard M, Costes V, Barbotte E, Comte F, Gardiner Q, et al. The diagnostic accuracy of reverse transcription-PCR quantification of cytokeratin mRNA in the detection of sentinel lymph node invasion in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma : a comparison with immunohistochemistry. Clin Cancer Res 2006; 12 : 2498–505.
[21] Tao L, Lefèvre M, Ricci S, Saintigny P, Callard P, Périé S, et al. Detection of occult carcinomatous diffusion in lymph nodes from head and neck squamous cell carcinoma using real-time RT-PCR detection of cytokeratin 19 mRNA. Br J Cancer 2006; 948 : 1164–9.
[22] Sharma AK, Mishra P, Gupta S. Immunohistochemistry, a valuable tool in detection of cervical lymph node micrometastases in head and neck squamous cell carcinoma : a prospective study. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 65 : 89–94.
[23] Tankere F, Camproux A, Barry B, Guedon C, Depondt J, Gehanno P. Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers : a study of 137 cases. Laryngoscope 2000; 110 : 2061–5.
[24] Xu Y, Lefèvre M, Périé S, Tao L, Callard P, Bernaudin JF, et al. Clinical significance of micrometastases detection in lymph nodes from head and neck squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 139 : 436–41.
[25] Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin : evolution and efficacy of the modern workup. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 135 : 1024–9.
[26] Mendenhall WM, Paleri V, Silver CE, Olsen KD, Corry J, Suárez C, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck : I. A review of diagnostic approaches. Head Neck 2013; 35 : 123–32.
[27] Burcia V, Costes V, Faillie JL, Gardiner Q, de Verbizier D, Cartier C, et al. Neck restaging with sentinel node biopsy in T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer : Why and how? Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 142 : 592–7.
[28] 1 Koo BS, Lim YC, Lee JS, Kim YH, Kim SH, Choi EC. Management of contralateral N0 neck in pyriform sinus carcinoma. Laryngoscope 2006; 116 : 1268–72.
[29] Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Silver CE. Neck dissection : past, present and future? J Laryngol Otol 2006; 120 : 87–92.
[30] 1 Lim YC, Choi EC, Lee JS, Koo BS, Song MH, Shin HA. Is dissection of level IV absolutely necessary in elective lateral neck dissection for clinically N0 laryngeal carcinoma? Oral Oncol 2006; 42:102–7.
[31] McGarvey AC, Hoffman GR, Osmotherly PG, Chiarelli PE. Maximizing shoulder function after accessory nerve injury and neck dissection surgery : a multicenter randomized controlled trial. Head Neck; 2015; 37 : 1022–31.
[32] Troussier I, Barry B, Baglin AC, Leysalle A, Janot F, Baujat B, et al. Target volumes in cervical lympadenopathies of unknown primary : toward a selective customized approach? On behalf of REFCOR]. Cancer Radiother 2013; 17 : 686–94.

Imagerie : IRM, TDM, échographie

F. Bidault

L'imagerie diagnostique pour la carcinologie ORL est en développement constant. Ce développement a animé le questionnement médical et la mise à disposition d'options technologiques sur les appareils d'imagerie. Les grands challenges de l'imagerie pour la cancérologie ORL sont : la caractérisation histologique, l'envahissement tumoral local et ganglionnaire, la réponse au traitement par chimiothérapie ou radio-chimiothérapie, la différenciation entre aspects post-thérapeutiques simples, reliquat tumoral et récidive. Les techniques d'imagerie avancées sont : les séquences d'imagerie par résonance magnétique (IRM) comme la diffusion (DWI en anglais), la perfusion (DCE en anglais), l'élastographie par ultrasons, le scanner double énergie (DECT en anglais), les nouvelles machines hybrides telles que la tomographie par émission de positons couplée à l'imagerie par résonance magnétique (TEP-IRM). Le présent texte fait le point sur les rencontres entre questions cliniques et innovations technologiques. Le parti est pris de dérouler un plan guidé par des questions cliniques et d'aborder les techniques innovantes au fil des chapitres.

Caractérisation tumorale : l'imagerie peut-elle prédire l'histologie ?

La caractérisation tumorale est une des quêtes de l'imagerie médicale, cependant la prudence est de considérer que l'imagerie ne remplace pas l'histologie. Quelques avancées peuvent être exposées.

Imagerie et phénotype tumoral

Les techniques avancées d'IRM sont testées comme challengers des biomarqueurs biologiques et immunohistochimiques. Les séquences d'IRM dites de perfusion sont corrélées par des auteurs à d'autres éléments du phénotype tumoral. Par exemple, une corrélation entre un paramètre issu de l'IRM de perfusion (kep = Ktrans/ve) et l'expression du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) en immunohistochimie est mise en évidence au niveau des métastases ganglionnaires [1]. D'autres auteurs observent une corrélation entre d'autres valeurs de l'IRM de perfusion (l'aire sous la courbe de rehaussement, le rehaussement relatif maximum) et la classification T du cancer indifférencié du nasopharynx [2].

Rappel des séquences d'IRM avancées (perfusion/diffusion)

Profitons de ce chapitre pour rappeler les notions d'IRM de perfusion et de diffusion. Ces séquences complètent les acquisitions morphologiques classiques (ex. : pondération T1 et T2) en apportant des informations paramétriques.

Les séquences IRM dynamiques ou de perfusion correspondent à une répétition rapide de l'imagerie avant, pendant et à la suite de l'injection intraveineuse du produit de contraste (chélate de gadolinium) afin de recueillir une courbe d'intensité de signal en fonction du temps de la tumeur voire également des vaisseaux afférents (le signal se rehausse à l'arrivée du produit de contraste en pondération T1). Les informations obtenues sont qualitatives ou bien quantitatives selon les caractéristiques de la séquence IRM : cadence de répétition de l'imagerie, durée de l'observation, étude préalable du T1 des tissus. Une technique à cadence modérée poursuivie au-delà de 120 secondes permet d'afficher la forme de la courbe signal/temps de la tumeur et de pratiquer une caractérisation qualitative tumorale (ceci est réalisé pour la parotide). Une technique plus sophistiquée permet de calculer des paramètres physiologiques issus de la modélisation compartimentale (tels que la constante de transfert entre le compartiment vasculaire et le compartiment extracellulaire Ktrans, en min^{-1}, ou la fraction de volume extracellulaire extravasculaire ve, en %) [3] (fig. 3.10).

L'IRM pondérée en diffusion correspond à des séquences dont le but est de rendre compte des mouvements des molécules d'eau dans le milieu interstitiel (extracellulaire extravasculaire) par le calcul d'un paramètre : le coefficient apparent de diffusion (ADC, unité : mm^2/s). La première grande utilisation de cette technique a été l'accident vasculaire cérébral, la séquence de diffusion objectivant précocement les zones du cerveau souffrant d'ischémie. L'utilisation en cancérologie repose sur l'hypothèse que la cellularité tumorale et différents autres facteurs contraignent le milieu interstitiel et diminuent la diffusion. Le coefficient apparent de diffusion est donc souvent bas dans la tumeur maligne, il peut se modifier après les traitements.

Notons juste que c'est en imagerie de la parotide que les séquences IRM de diffusion et de perfusion sont les plus proches de la pratique clinique en routine, améliorant la performance diagnostique de tumeur maligne, avec des algorithmes décisionnels pour le diagnostic d'une masse parotidienne [4, 5].

Si l'imagerie ne remplace pas l'histologie le faisceau d'arguments apporté peut contribuer à la planification de traitement.

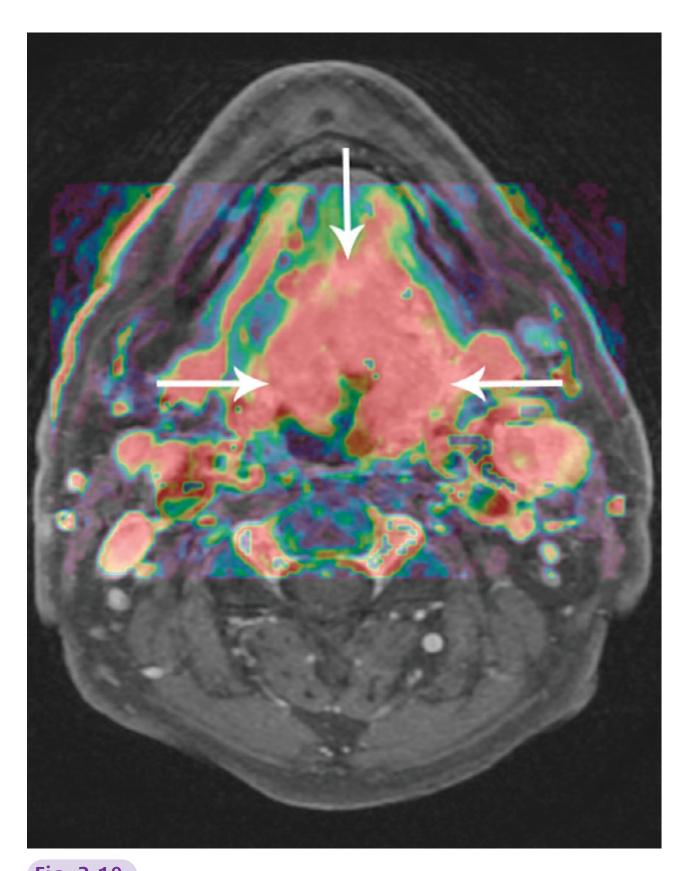


Fig. 3.10.

Carcinome de la base de langue (flèches blanches).
Exemple d'imagerie paramétrique. Ici imagerie IRM de perfusion : la carte couleur superposée à l'imagerie morphologique en noir et blanc indique les valeurs de l'aire sous la courbe du rehaussement lié à l'injection de produit de contraste (valeurs élevées en rouge : tumeur, vaisseaux).

Extension locale et nouveau type de contraste : scanner double énergie

Les recommandations de la Société Française d'ORL de 2012 (bilan préthérapeutique des carcinomes des VADS) proposent le scanner en première intention pour l'exploration du cancer du larynx et de l'hypopharynx. Parmi les avancées technologiques du scanner, on relève la double énergie. Cette option n'est pas forcément présente sur (tous) les modèles scanners et plusieurs architectures de machine existent (deux tubes à rayon X, commutation rapide de la tension sur un seul tube, ou encore réalisation de deux acquisitions successives de l'anatomie) [6]. Plusieurs présentations d'images sont possibles : calcul d'une imagerie pseudo-monochromatique ou cartographie de concentration d'un couple de matériaux (ex. : iode-eau) [7]. Parmi les avantages de la technique, on note une sensibilisation de la visualisation du rehaussement lié à l'agent de contraste iodé injecté par voie intraveineuse (fig. 3.11). Parmi les études utilisant la technique de scanner double énergie, on note l'optimisation de la visualisation tumorale et de l'envahissement cartilagineux sur cartilage non ossifié [8, 9].

La technique de scanner double énergie est facilement utilisable en routine clinique, si on en dispose. Son intérêt est certainement d'augmenter le contraste de la tumeur avec les tissus environnants, rapprochant en ce sens le scanner de l'IRM. L'augmentation de l'exposition du patient aux rayons X reste faible. Le principal inconvénient est que tous les scanners n'en sont pas équipés.

L'imagerie peut-elle remplacer les curages ganglionnaires ? Séquences d'IRM avancées, élastographie par ultrasons

La sémiologie de l'envahissement ganglionnaire est largement décrite dans la littérature. La cytoponction guidée par échographie, l'échographie seule, le scanner et l'IRM morphologiques ont déjà fait l'objet d'une méta-analyse donnant leur sensibilité et leur spécificité pour le diagnostic d'envahissement tumoral [10]. Dans cette méta-analyse, la sensibilité respective des techniques est 0,8 ; 0,81 ; 0,81 ; 0,81. La spécificité respective des techniques est 0,98 ; 0,86 ; 0,76 ; 0,63. Les deux techniques utilisant l'échographie ont donc les meilleures performances, cependant l'exhaustivité de l'exploration reste une difficulté pour ce type d'imagerie (par exemple les ganglions rétropharyngés sont d'accès difficile). L'auteur de cette méta-analyse rapporte une amélioration des performances de l'IRM en utilisant la diffusion (sensibilité 84,6 %, spécificité 90,2 %) pour une valeur seuil d'ADC ganglionnaire déterminée (sensibilité et spécificité variant inversement en fonction du seuil choisi) [11]. Les techniques d'IRM de diffusion sont variées dans les études (caractéristiques des séquences, délinéation de la région anatomique d'intérêt, traitement d'image). La rédaction de recommandations générales portant sur une valeur d'ADC est donc difficile.

Les techniques de mesure d'élasticité par échographie (ARFI pour *acoustic radiation force impulse imaging*) sont

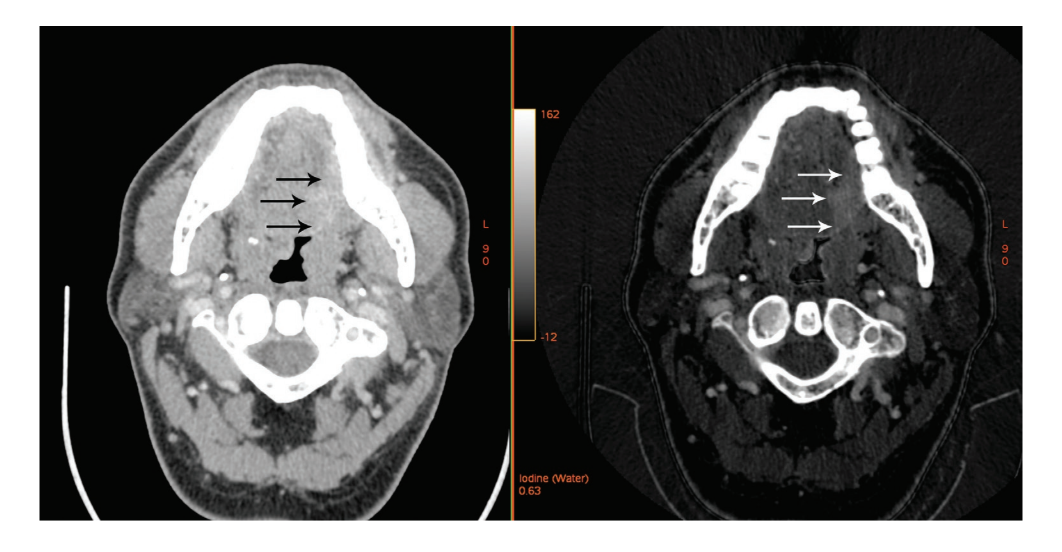


Fig. 3.11.

Carcinome épidermoïde de langue latéralisé à gauche.
La prise de contraste tumorale faible au scanner (image de gauche, flèches noires) est, pour ce cas, plus visible au scanner double énergie (image de droite, cartographie de concentration d'iode, flèches blanches).

disponibles sur certains échographes. Elles permettent d'augmenter la spécificité de la technique à 95 % (sensibilité 81,8 %) [12].

Pour rappel, la technique du ganglion sentinelle et la TEP-TDM au fluorodésoxyglucose (FDG) sont également intégrées aux recommandations de la Société Française d'ORL de 2012 (bilan préthérapeutique des carcinomes des VADS). Les techniques d'imagerie ne pouvant se prévaloir d'une valeur prédictive négative de 100 %, les explorations chirurgicales ganglionnaires ne sont pas remplacées. On constate que, si les nouvelles techniques d'imageries n'apportent pas le statut ganglionnaire exact, elles augmentent les performances diagnostiques et contribuent au faisceau d'arguments permettant de poser les indications de traitement.

Réponse au traitement : l'imagerie peut-elle être utilisée comme biomarqueur pronostique ou prédictif de la réponse au traitement ?

Les classiques de l'évaluation en oncologie (RECIST, OMS) et les nouveaux critères

En oncologie, les critères d'évaluation de la réponse au traitement par imagerie morphologique sont bien codifiés. Les plus utilisés sont les critères RECIST 1.1, publiés à la suite des critères OMS et RECIST 1.0 [13,14]. Ces critères sont utilisés pour les essais et participent à l'élaboration de nombreux critères de jugements (ex. : taux de réponse, survie sans progression). Trois items sont analysés lors de la réalisation du critère RECIST 1.1 : les lésions cibles (qui sont mesurées selon leur diamètre sur les coupes axiales scanner : grand diamètre pour la tumeur, diamètre perpendiculaire au grand diamètre pour les ganglions), les lésions non cibles (qui sont jugées sans rapporter de mesure), l'apparition d'éventuelles nouvelles lésions. L'ensemble permet de juger de la réponse complète ou partielle au traitement, de la stabilité ou de la progression tumorale. Pour comparaison avec l'évaluation clinique, une augmentation de 20 % en diamètre d'une lésion cible arrondie qui serait unique conduirait à une conclusion de progression tumorale, cette augmentation correspond à une augmentation de volume d'environ 73 %. À l'inverse, une diminution de 30 % en diamètre conduirait à une réponse partielle, ce qui correspond à une diminution d'environ 66 % en volume.

On peut noter quelques difficultés spécifiques aux VADS. Le caractère contourné des tumeurs le long des replis muqueux peut rendre la mesure difficile. De même, l'absence de restitution de l'anatomie ganglionnaire normale parfois observée après radio(chimio)thérapie peut gêner la différenciation réponse complète/réponse partielle.

Pour les patients ayant un historique d'imagerie (par exemple pour une récidive traitée par plusieurs lignes de chimiothérapie), l'évaluation du taux de croissance tumorale avant et après initiation d'une nouvelle ligne de traitement paraît être une information intéressante à rapporter, qu'il faut alors prévoir d'analyser dès la rédaction d'un essai thérapeutique [15].

Les traitements par immunothérapie peuvent induire une augmentation de taille par inflammation péritumorale trompeuse pour l'évaluation. Cette constatation a été faite en dehors des VADS et a conduit à la rédaction de critères appelés irRC (*immune-related Response Criteria*) [16].

Analyse de texture

L'image d'une tumeur est rarement uniforme, qu'elle soit représentée en unité Hounsfield (au scanner) ou en signal (à l'IRM). L'analyse de texture est une quantification de l'hétérogénéité tumorale observée en imagerie. Plusieurs techniques et logiciels sont proposés. Leur application a principalement été réalisée sur de l'imagerie scanner à l'heure de cette rédaction. Le principe général est de tracer une région d'intérêt (ROI) sur une coupe représentative de la tumeur, puis d'extraire avec un traitement d'image (filtre) l'histogramme des valeurs présentes dans la ROI. Cet histogramme est rarement une courbe de Gauss parfaite, centrée sur la valeur moyenne. Il est donc décrit par des paramètres illustrant son asymétrie (obliquité ou « skewness ») et sa dispersion (hauteur comparée à une courbe de Gauss ou « kurtosis ») [17]. Ce type de traitement d'image a été appliqué pour plusieurs types de cancers. Les auteurs ont observé, en plus des facteurs de risque déjà connus, une corrélation entre les paramètres de texture de la tumeur et la survie globale pour le carcinome épidermoïde ORL localement avancé traité par chimiothérapie première (puis différents traitements) [18]. Le développement rapide de l'analyse de texture tient au fait qu'elle a pu être appliquée facilement, de façon rétrospective, à l'imagerie scanner de cohortes de patients. Ce type d'analyse n'est pas encore utilisé en routine clinique à l'échelon individuel.

Imagerie IRM de diffusion et de perfusion pour l'évaluation de la réponse au traitement

La valeur avant traitement et l'évolution précoce des paramètres fournis par l'IRM ont été corrélées au devenir des patients traités par radiothérapie (± chimiothérapie). Les études comportent en général une trentaine de patients analysables. Les techniques d'acquisition et de traitement d'image, le délai de l'imagerie de contrôle (pendant ou à l'issue du traitement), le suivi clinique, sont variables selon les études. La valeur d'ADC prétraitement ou sa diminution avec le traitement sont corrélées à la réponse tumorale par certains auteurs [19,20]. La valeur de Ktrans avant traitement, ainsi que d'autres paramètres issus de la perfusion, sont aussi corrélés à la réponse [21–23].

Il n'a pas encore été écrit de recommandations d'interprétation de ces paramètres pour la routine clinique, sans doute pour cause de diversité des techniques d'acquisition, de traitement d'images et des paramètres significatifs; certaines études allant jusqu'à réaliser une analyse de la distribution des valeurs paramétriques dans une région d'intérêt (l'obliquité ou *skewness* de la valeur Ktrans serait prédictive de la réponse au traitement) [24].

Autres techniques : y a-t-il des nouvelles machines d'imagerie ? Cas de la tomographie par émission de positons couplée à l'imagerie par résonance magnétique (TEP-IRM)

La TEP-IRM est un appareillage qui va alimenter de façon croissante les publications en carcinologie ORL. Cet appareil correspond à l'association en une seule machine d'une TEP et d'une IRM, alors qu'habituellement la TEP est associée avec un scanner (TDM). Il s'agit d'une machine d'un genre nouveau, fort peu répandue en France, deux TEP-IRM devraient être installées sur le territoire français à la fin de l'année 2015.

La littérature comporte des articles donnant à la communauté médicale des recommandations techniques TEP-IRM pour la carcinologie cervico-faciale, validant la faisabilité technique et l'équivalence de performance entre TEP-IRM et TEP-TDM utilisant le FDG comme traceur [25–28]. Les publications les plus récentes abordent la comparaison de l'information TEP au FDG avec les techniques d'IRM avancée (diffusion) ainsi que les choix qui pourraient être effectués pour la constitution d'un protocole TEP-IRM d'exploration des carcinomes des VADS [29, 30].

Aucune recommandation de routine clinique ne peut être effectuée sur la TEP-IRM pour les cancers des VADS, compte tenu du faible nombre de machines. Considérant la variété des traceurs TEP et l'éventail des séquences IRM, cet outil doit être testé pour en évaluer l'intérêt.

Conclusion

Les modalités d'imagerie échographie, scanner, IRM ont toutes une actualité comportant des innovations applicables à la cancérologie des VADS. Si ces nouveautés ne remplacent pas l'histologie, elles permettent de mieux voir la tumeur et apportent un faisceau d'arguments supplémentaire lors de la prise de décision pour le traitement. Les techniques d'imagerie avancée (notamment IRM) se posent de plus en plus comme biomarqueurs, au même titre que ceux issus de la biologie ou de l'immunohistochimie. L'uniformisation des pratiques pour l'acquisition et le traitement des images sont des enjeux pour l'intégration de ces techniques avancées dans les essais multicentriques et la pratique quotidienne.

Références

[1] Jansen JF, Carlson DL, Lu Y, Stambuk HE, Moreira AL, Singh B, et al. Correlation of a priori DCE-MRI and (1)H-MRS data with molecular markers in neck nodal metastases : Initial analysis. Oral Oncol 2012 ; 48(8) : 717–22.

[2] Huang B, Wong CS, Whitcher B, Kwong DL, Lai V, Chan Q, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for characterising nasopharyngeal carcinoma : comparison of semiquantitative and quantitative parameters and correlation with tumour stage. Eur Radiol 2013 ; 23(6) : 1495–502.

[3] Leach MO, Morgan B, Tofts PS, Buckley DL, Huang W, Horsfield MA, et al. Imaging vascular function for early stage clinical trials using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Eur Radiol 2012 ; 22(7) : 1451–64.

[4] Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Setoguchi T, Okafuji T, Soeda H, et al. Parotid gland tumors: can addition of diffusion-weighted MR imaging to dynamic contrast-enhanced MR imaging improve diagnostic accuracy in characterization? Radiology 2008 ; 249(3) : 909–16.

[5] Espinoza S, Halimi P. Interpretation pearls for MR imaging of parotid gland tumor. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2013 ; 130(1) : 30–5.
[6] Johnson TR. Dual-energy CT : general principles. AJR Am J Roentgenol 2012 ; 199(Suppl 5):S3–8.
[7] Kaza RK, Platt JF, Cohan RH, Caoili EM. Al-Hawary mm, Wasnik A. Dual-energy CT with single- and dual-source scanners : current applications in evaluating the genitourinary tract. Radiographics 2012 ; 32(2) : 353–69.
[8] Toepker M, Czerny C, Ringl H, Fruehwald-Pallamar J, Wolf F, Weber M, et al. Can dual-energy CT improve the assessment of tumor margins in oral cancer ? Oral Oncol 2014 ; 50(3) : 221–7.
[9] Kuno H, Onaya H, Iwata R, Kobayashi T, Fujii S, Hayashi R, et al. Evaluation of cartilage invasion by laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma with dual-energy CT. Radiology 2012 ; 265(2) : 488–96.
[10] de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, Casselman JW, Kremer B, van Engelshoven JM, et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer : a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. Eur J Radiol 2007 ; 64(2) : 266–72.
[11] de Bondt RB, Hoeberigs MC, Nelemans PJ, Deserno WM, Peutz-Kootstra C, Kremer B, et al. Diagnostic accuracy and additional value of diffusion-weighted imaging for discrimination of malignant cervical lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma. Neuroradiology 2009 ; 51(3) : 183–92.
[12] Fujiwara T, Tomokuni J, Iwanaga K, Ooba S, Haji T. Acoustic radiation force impulse imaging for reactive and malignant/metastatic cervical lymph nodes. Ultrasound Med Biol 2013 ; 39(7) : 1178–83.
[13] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours : revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009 ; 45(2) : 228–47.
[14] WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland) : World Health Organization Offset Publication No. 48 ; 1979.
[15] Gomez-Roca C, Koscielny S, Ribrag V, Dromain C, Marzouk I, Bidault F, et al. Tumour growth rates and RECIST criteria in early drug development. Eur J Cancer 2011 ; 47(17) : 2512–6.
[16] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors : immune-related response criteria. Clin Cancer Res 2009 ; 15(23) : 7412–20.
[17] Miles KA, Ganeshan B, Hayball MP. CT texture analysis using the filtration-histogram method : what do the measurements mean? Cancer Imaging 2013 ; 13(3) : 400–6.
[18] Zhang H, Graham cm, Elci O, Griswold ME, Zhang X, Khan MA, et al. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : CT texture and histogram analysis allow independent prediction of overall survival in patients treated with induction chemotherapy. Radiology 2013 ; 269(3) : 801–9.
[19] Kim S, Loevner L, Quon H, Sherman E, Weinstein G, Kilger A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting early response to chemoradiation therapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. Clin Cancer Res 2009 ; 15(3) : 986–94.
[20] Vandecaveye V, Dirix P, De Keyzer F, de Beeck KO, Vander Poorten V, Roebben I, et al. Predictive value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. Eur Radiol 2010 ; 20(7) : 1703–14.
[21] Kim S, Loevner LA, Quon H, Kilger A, Sherman E, Weinstein G, et al. Prediction of response to chemoradiation therapy in squamous cell carcinomas of the head and neck using dynamic contrast-enhanced MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2010 ; 31(2) : 262–8.
[22] Chawla S, Kim S, Dougherty L, Wang S, Loevner LA, Quon H, et al. Pretreatment diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of local treatment response in squamous cell carcinomas of the head and neck. AJR Am J Roentgenol 2013 ; 200(1) : 35–43.
[23] Agrawal S, Awasthi R, Singh A, Haris M, Gupta RK, Rathore RK. An exploratory study into the role of dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI metrics as predictors of response in head and neck cancers. Clin Radiol 2012 ; 67(9) : e1–5.
[24] Shukla-Dave A, Lee NY, Jansen JF, Thaler HT, Stambuk HE, Fury MG, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a predictor of outcome in head-and-neck squamous cell carcinoma patients with nodal metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 ; 82(5) : 1837–44.
[25] Vargas MI, Becker M, Garibotto V, Heinzer S, Loubeyre P, Gariani J, et al. Approaches for the optimization of MR protocols in clinical hybrid PET/MRI studies. MAGMA 2013 ; 26(1) : 57–69.
[26] Boss A, Stegger L, Bisdas S, Kolb A, Schwenzer N, Pfister M, et al. Feasibility of simultaneous PET/MR imaging in the head and upper neck area. Eur Radiol 2011 ; 21(7) : 1439–46.
[27] Varoquaux A, Rager O, Poncet A, Delattre BM, Ratib O, Becker CD, et al. Detection and quantification of focal uptake in head and neck tumours : (18)F-FDG PET/MR versus PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014 ; 41(3) : 462–75.
[28] Partovi S, Kohan A, Vercher-Conejero JL, Rubbert C, Margevicius S, Schluchter MD, et al. Qualitative and Quantitative Performance of 18 F-FDG-PET/MRI versus 18 F-FDG-PET/CT in Patients with Head and Neck Cancer. AJNR Am J Neuroradiol 2014 ; 35(10) : 1970–5.
[29] Varoquaux A, Rager O, Lovblad KO, Masterson K, Dulguerov P, Ratib O, et al. Functional imaging of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion-weighted MRI and FDG PET/CT : quantitative analysis of ADC and SUV. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013 ; 40(6) : 842–52.
[30] Queiroz MA, Hullner M, Kuhn F, Huber G, Meerwein C, Kollias S, et al. Use of diffusion-weighted imaging (DWI) in PET/MRI for head and neck cancer evaluation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014 ; 41(12) : 2212–21.

Place de la TEP au FDG dans l'imagerie des cancers épidermoïdes des VADS

J.-N. Talbot, L. Michaud, S. Balogova, K. Kerrou, V. Huchet, J. Ohnona, V. Nataf, F. Montravers, S. Périé

La tomographie par émission de positons (TEP) est une modalité d'imagerie métabolique nécessitant un traceur radioactif; elle est actuellement associée à une modalité d'imagerie anatomique à haute résolution, avant tout le scanner X ou TDM (TEP-TDM), pour le repérage des foyers dont le métabolisme ou d'autres propriétés biologiques (expression de récepteurs ou d'antigènes…) sont anormaux. En France, cette TDM est pratiquée en général de façon à délivrer une faible dose de rayonnements au patient et sans injection de produit de contraste iodé. Ce dernier point est cependant discuté, en particulier si le patient n'a pas bénéficié récemment d'une TDM dite « de qualité diagnostique » avec injection de produit de contraste, qui pourrait alors être réalisée lors de cet examen TEP-TDM. Dans l'étude de Rodrigues [1], la pratique d'une TDM avec injection de produit de contraste améliorait significativement la sensibilité de détection des petits ganglions de taille < 15 mm en TEP-TDM au fluorodésoxyglucose (18 F) (FDG) par rapport à la TDM de repérage basse dose. Cependant, pratiquer une TDM diagnostique dans ce contexte pose deux questions :

- est-ce que le produit de contraste peut entraîner des artefacts de sur-correction sur les images TEP et/ou fausser la quantification de la fixation du radiopharmaceutique par les lésions; selon les études publiées, il semble que non;
- est-il possible, avec une machine TEP-TDM au planning chargé comme c'est actuellement le cas en France, de gérer la logistique de l'injection d'un produit de contraste iodé avec ses possibles incidents d'intolérance, alors que ceux-ci ne s'observent quasiment jamais en pratique avec le FDG? La réponse est évidemment individuelle au niveau de chaque centre TEP.

Depuis quelques années, des machines associant la TEP à l'IRM (TEP-IRM) sont devenues disponibles. Elles ont été installées en nombre très restreint (aucune ne fonctionne à ce jour en France) du fait de leur prix nettement plus élevé que celui d'une TEP-TDM, alors que la durée d'un examen est plus longue et que le nombre de patients pouvant être examinés en une journée est inférieur au moins de moitié.

Le traceur radioactif le plus utilisé en oncologie est un analogue du glucose, le FDG, mais ce n'est pas le seul. Par exemple, le fluoromisonidazole (^{18}F) ou FMISO a été largement documenté dans l'imagerie des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) pour déceler le tissu tumoral hypoxique; des caractéristiques neuroendocrines à la biopsie d'une lésion des VADS peuvent indiquer un traceur spécifique comme la fluorodihydroxyphénylalanine (^{18}F) ou FDOPA, ou un analogue de la somatostatine marqué au ^{68}Ga. Il ne faut donc pas assimiler TEP-TDM et FDG, et le médecin nucléaire doit choisir le traceur le plus adapté dans les cas particuliers.

Nous allons limiter délibérément le champ de cet article à l'examen TEP de loin le plus fréquent en ORL : la TEP-TDM au FDG effectuée pour localiser les lésions des cancers épidermoïdes des VADS et en réaliser le suivi, pour déceler la tumeur primitive en cas de métastase ganglionnaire cervicale de cancer primitif occulte et également pour révéler les seconds cancers primitifs synchrones ou métachrones.

Détection de la tumeur néoplasique primitive

La TEP au FDG est supérieure à l'imagerie conventionnelle pour la détection des tumeurs primitives qui sont néanmoins décelées le plus souvent lors de l'examen ORL initial.

L'indication de la TEP au FDG pour le dépistage des cancers chez des sujets apparemment sains n'est pas retenue en France. Elle a été rapportée au Japon : 43 996 TEP au FDG ont abouti (entre autres) à la découverte de 6 cancers des VADS [2].

Détection « accidentelle »

Des foyers des VADS peuvent être décelés de façon « accidentelle » (incidentalomes) lors d'une TEP-TDM au FDG demandée pour une autre cause. Ces foyers doivent être mentionnés et analysés. Par exemple, dans le cas de cancer primitif du poumon, 65 foyers ORL (thyroïde exclue) ont été constatés chez 592 patients (11 %) dont 10 ont été biopsiés, montrant 4 seconds cancers primitifs et 2 métastases du cancer pulmonaire [3]. Le FDG est également fixé

par les leucocytes activés en cas d'infection ou d'inflammation. Il s'agit de résultats faux positifs (FP) pour la recherche de néoplasie, mais une fixation intense du FDG renforce l'importance de caractériser un tel foyer des VADS.

Cancer de primitif inconnu (CAPI) (fig. 3.12)

La recherche en TEP de la tumeur primitive d'un cancer diagnostiqué sur l'existence d'une métastase, en l'occurrence d'un ganglion cervical dans la grande majorité des cas pour un primitif occulte des VADS, fait partie des indications du RCP de l'EMA [4] et est également recommandée par la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) [5], le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [6] aux États-Unis et le Guide du Bon Usage des examens d'imagerie (GBU) en 2013 [7] en France.

Il est cependant fréquent que des adénopathies cervicales métastatiques épidermoïdes correspondent à un cancer primitif intrathoracique, en particulier pour les groupes ganglionnaires IV à VI [8, 9]. Outre la tumeur primitive, la TEP au FDG peut également mettre en évidence d'autres lésions secondaires qui n'étaient pas connues [8]. Toutes ces informations peuvent amener à modifier l'attitude thérapeutique, en moyenne dans 30 % des cas. Une méta-analyse réalisée par Kwee [10] dans l'indication CAPI non limitée aux métastases cervicales révélatrices a rapporté pour la TEP-TDM au FDG un taux global de détection de la tumeur primitive de 37 %. Il n'était pas significativement différent selon que la métastase révélatrice était cervicale ou extracervicale. Les cancers primitifs détectés le plus fréquemment étaient localisés au niveau de l'oropharynx du poumon, et du pancréas. L'oropharynx et le poumon étaient aussi les deux localisations les plus fréquentes des résultats faux positifs (FP), souvent dus à des lésions inflammatoires bénignes ou à un infarctus pulmonaire rapporté chez 4 % des patients atteints de cancer [11].

Lorsque la TEP au FDG est elle aussi négative, en cas de métastase ganglionnaire cervicale, une amygdalectomie est généralement pratiquée, même si aucun foyer de fixation du FDG n'est visible dans les amygdales car le bruit de fond physiologique y est relativement élevé [12]. Si on considère les études où les patients ont été suivis pendant plusieurs mois, la tumeur primitive est restée indécelable dans plus de la moitié des cas [11, 13, 14].

Une étude médico-économique a été réalisée récemment, dans le contexte du système de santé des États-Unis [15]. Le rapport du surcoût de la TEP-TDM pratiquée en cas de métastase ganglionnaire cervicale isolée avant la panendoscopie, en dollars US par année de vie gagnée (AVG), était de 370 $/AVG si la taille du ganglion métastatique était < 30 mm, 329 $/AVG pour une taille comprise entre 30 et 60 mm et 4900 $/AVG pour une taille > 60 mm.

Stadification initiale

La stadification d'un cancer des VADS (fig. 3.13 et fig. 3.14) fait partie des indications du RCP du FDG approuvé par l'EMA [4]. Aux États-Unis, le NCCN recommande de

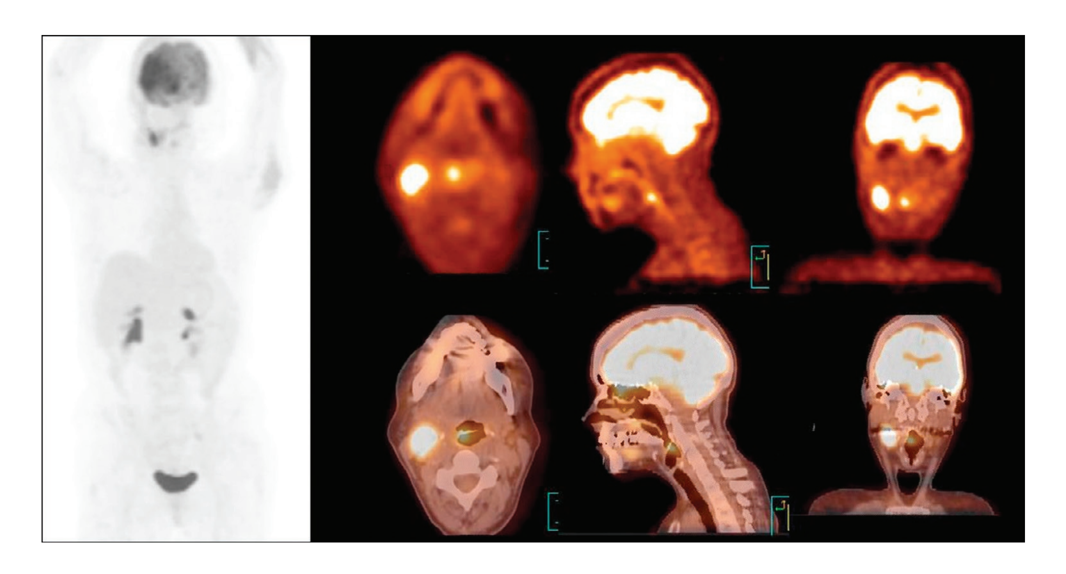


Fig. 3.12.
Carcinome épidermoïde de primitif inconnu découvert sur la biopsie d'une adénopathie cervicale droite.
La TEP-TDM au FDG révèle un foyer hypermétabolique de la région épiglottique droite, confirmé par biopsie.

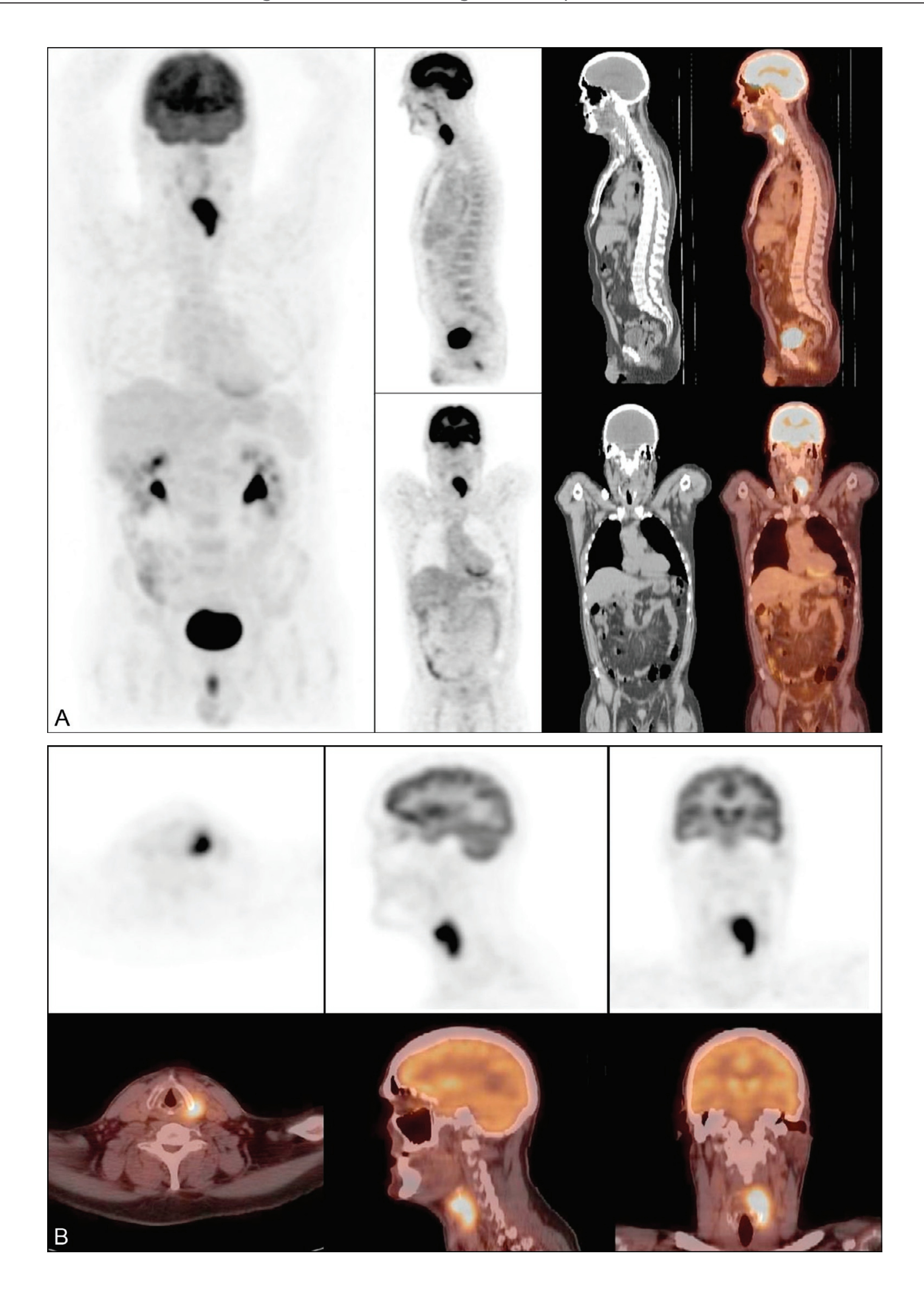


Fig. 3.13.

Stadification avant chimiothérapie néoadjuvante d'un cancer du sinus piriforme, cliniquement N0.
Le stade basé sur la TEP /TDM au FDG (A) est :

- T4 du fait de l'invasion du cartilage thyroïde, confirmée lors de la résection ;
- N1 du fait d'un foyer de fixation du FDG correspondant à un ganglion du groupe II gauche, de 8 mm en TDM, sans diminution de fixation du FDG sur les images tardives (B). Cette invasion ganglionnaire n'a pas été confirmée lors du curage (qui a seulement retrouvé des ganglions réactionnels et une invasion partielle de 20 % d'un ganglion de 3 mm par un cancer papillaire de la thyroïde).

Mais l'invasion ganglionnaire est ensuite apparue nettement lors d'une récidive, décelée sur une TEP-TDM de suivi à 4 mois (C).

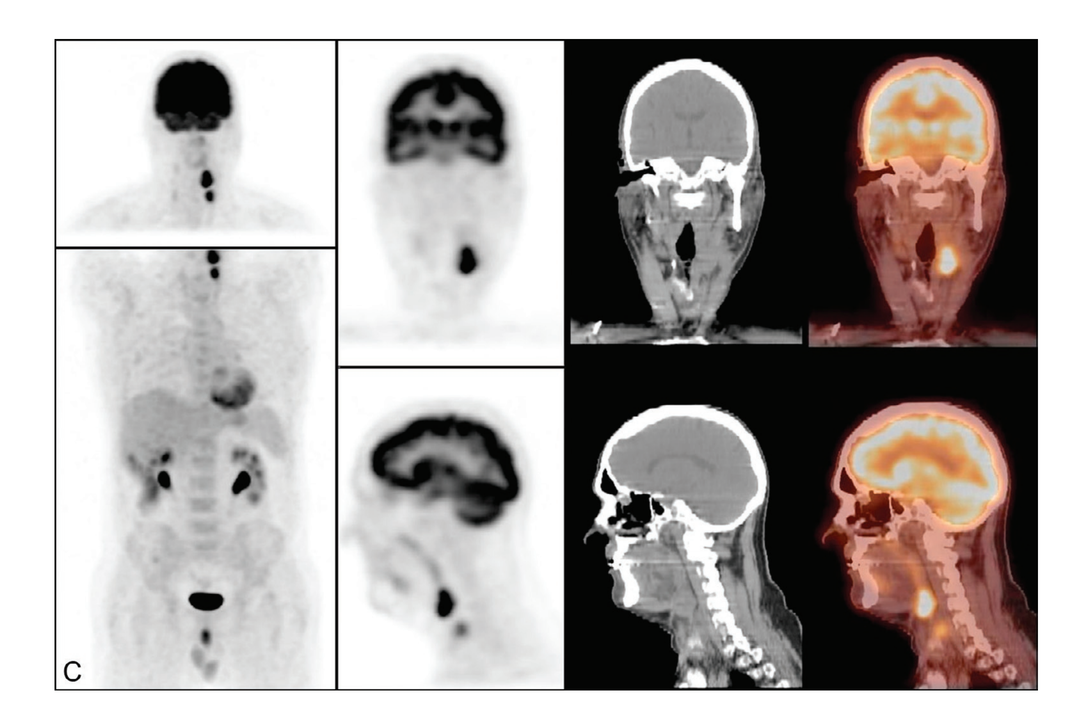


Fig. 3.13.
Suite.

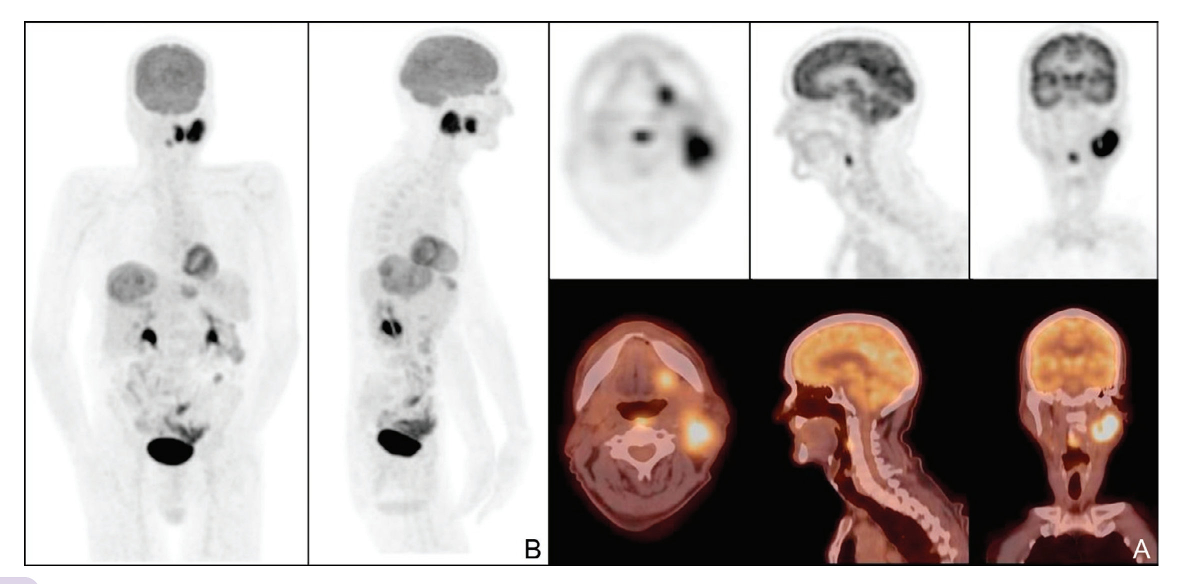


Fig. 3.14.
TEP-TDM au FDG pratiquée pour stadification d'un cancer épidermoïde de la langue, potentiellement résécable.
A. Elle montre un foyer correspondant à une 2e localisation ORL dans le pharynx, au moins un foyer étendu du foie et plusieurs foyers dans le côlon. B. Une endoscopie confirme la présence d'un adénocarcinome du côlon moyennement différencié. Le patient est traité par chimiothérapie.

prendre l'examen en considération dans les cancers de stade III ou IV [6]. Les lignes guides de l'ESMO sont plus anciennes. Celle de 2010 rapporte que la TEP-TDM au FDG est plus utile pour déceler les métastases à distance ou les seconds cancers synchrones que les métastases ganglionnaires [16]. Celle de 2012 est limitée aux cancers du nasopharynx : la TEP-TDM au FDG peut y remplacer l'imagerie conventionnelle pour détecter les métastases à distance car elle est plus sensible et plus spécifique [17]. Dans le GBU [7], la TEP-TDM au FDG est indiquée pour la stadification des cancers des VADS (oropharynx, larynx, hypopharynx et nasopharynx).

Stade T

En ce qui concerne la détermination du stade T, la TEP-TDM au FDG peut permettre une meilleure évaluation que la TDM seule, en excluant des portions nécrotiques ou non néoplasiques de la masse tumorale. La TEP-TDM au FDG a été discordante avec l'IRM pour l'évaluation de l'étendue de la tumeur primitive chez 36 (32 %) des 111 patients de l'étude de Ng [18]. L'IRM a été supérieure pour évaluer l'invasion néoplasique dans l'espace parapharyngé, à la base du crâne et dans la région intracrânienne et le sinus sphénoïdal. Cependant, la TEP/IRM est plus précise que la TEP-TDM et que l'IRM pour déceler l'invasion focale et les limites tumorales [19].

Stade N

Bien que la TEP-TDM soit incapable de détecter l'invasion ganglionnaire quand elle est minime ou microscopique, une fixation significative du FDG par des ganglions lymphatiques peut modifier l'approche chirurgicale, en particulier en cas de foyers controlatéraux à la tumeur primitive (environ 30 % des modifications de prise en charge thérapeutique). S'il est impossible d'éviter les résultats faux négatifs (FN) dus à la petite taille des lésions, des critères ont été proposés évoquant un ganglion réactif non métastatique, pour tenter d'éviter les résultats FP [20] :

- une valeur de SUV très inférieure à celle de la tumeur primitive ou d'autres sites ganglionnaires, sauf si la lésion est de petite taille ou nécrotique en TDM ;
- un foyer correspondant à un ganglion jugulo-digastrique ou à une aire ganglionnaire à distance des autres sites ganglionnaires positifs ;
- un foyer dont la fixation du FDG diminue dans le temps, ce qui nécessite une acquisition TEP-TDM « tardive » 90 min ou 120 min [21, 22]. A contrario, l'absence de diminution de la fixation est en faveur de la malignité (fig. 3.13B). Ce complément d'examen est difficile à réaliser en pratique. De plus, d'autres auteurs n'ont pas confirmé son intérêt [23].

Une performance significative de la TEP pour la stadification N a été observée dès le stade I clinique qui était sous-estimé dans 4 cas sur 6 [24]. En comparant deux groupes parallèles chez 63 patients au total atteints de cancer des VADS, Chu [25] a observé que l'association de la TEP-TDM à l'IRM et à la TDM a permis de détecter les métastases ganglionnaires rétropharyngées de façon plus sensible et plus spécifique (respectivement 89 % contre 63 % pour la sensibilité et 86 % contre 60 % pour la spécificité). Dans les stades III ou IV, la TEP-TDM apporte une amélioration significative par rapport à l'IRM et à la TDM pour déceler l'invasion cervicale en préopératoire : sensibilité de 95 % contre 79 % et spécificité de 90 % dans les deux cas dans une étude [26]. En particulier, la TEP-TDM détecte significativement mieux l'invasion bilatérale. Ceci est confirmé dans une étude récente sur 157 patients connus comme N+ : sensibilité = 80 %, spécificité = 96 % [27].

On a différencié les performances de la TEP-TDM selon que le cou était cliniquement N0 ou N+. En cas de cou cliniquement N0, la sensibilité est plus limitée ; en revanche, la spécificité est généralement meilleure [26, 28]. La TEP-TDM reste significativement plus sensible que la TDM et l'IRM (69 % contre 39 % dans une série de 91 patients), réduisant la probabilité de métastase cervicale occulte à 12 % [29].

Hollenbeak [30] a réalisé, dans le contexte des États-Unis au début des années 2000, une étude coût/efficacité de la TEP au FDG en cas de cancer épidermoïde des VADS cliniquement N0. Le coût d'inclure la TEP dans la stratégie était de 8 718 $/AVG.

Stade M

La détection d'un foyer non physiologique du FDG sur l'image du corps entier met en garde sur la présence d'une métastase ou d'un second cancer, en gardant à l'esprit la possibilité d'une lésion non maligne. L'examen au FDG est plus performant que la radiographie de thorax pour déceler les métastases pulmonaires [31, 32] et que la scintigraphie du squelette pour les métastases osseuses [31, 33]. Dans l'étude de Ng [18], la TEP-TDM au FDG a décelé 13 des 16 patients atteints d'une métastase à distance contre seulement 4 patients décelés par l'imagerie classique qui comprenait également une IRM 1,5 T de la tête et du cou. Le taux de FP de la TEP-TDM était de 19 %. En 2011, une méta-analyse a identifié 8 études de la TEP et 7 études de la TEP-TDM pour cette stadification [34]. Le regroupement des résultats aboutit à une sensibilité de 85 % pour la TEP et 88 % pour la TEP-TDM, et une même spécificité de 95 %.

Détection d'un second cancer (fig. 3.14)

La TEP-TDM au FDG est également capable de détecter un deuxième cancer qui est responsable de la mort de la moitié des patients qui avaient été traités à titre curatif. Le diagnostic différentiel entre un deuxième cancer et une lésion métastatique nécessite une biopsie guidée sur les lésions découvertes par la TEP-TDM. Fleming [35] rapporte la détection en TEP-TDM au FDG de cancers synchrones chez 10 des 123 patients avec une VPP de 67 %. Dans une

série de 349 patients, Kim [36] a observé un second cancer primaire dans 14 cas (4 %) et des métastases dans les 26 cas (7 %), lors de la stadification ou durant un suivi de 15 mois ; la TEP-TDM au FDG a identifié 39 de ces 40 patients. Une autre grande série de 589 patients a été rapportée par Strobel [37] : 56 foyers chez 44 patients ont été confirmés comme second cancer (prévalence = 9,5 %), avec un taux de détection en TEP-TDM au FDG de 84 % et un impact sur la prise en charge du patient dans 80 % des cas détectés. La même équipe a démontré que la TEP-TDM au FDG était supérieure à la panendoscopie pour cette détection (sensibilité de 100 % contre 74 %). Un point important est la faible sensibilité de la TEP-TDM au FDG pour déceler les cancers superficiels de l'œsophage ou de l'estomac, lorsque le tissu néoplasique est de faible épaisseur [38, 39]. Les foyers de fixation du FDG dans la thyroïde méritent d'être explorés avant le traitement du cancer des VADS [40]. Dans 5 cas de cancer primaire synchrone dans l'amygdale, les amygdales étaient cliniquement normales, l'IRM n'était pas évocatrice mais la TEP au FDG a décelé un foyer cancéreux dans 3 cas [41].

Planification de la radiothérapie

En mettant en évidence les zones hypermétaboliques, la TEP-TDM au FDG permet de mieux délimiter les cibles dans la planification de la radiothérapie. En particulier, réduire la dose au tissu non néoplasique est plus facile lorsque le volume tumoral macroscopique (GTV) est déterminé sur des images fusionnant TEP au FDG et TDM et/ou IRM. Plusieurs articles ont signalé que les volumes cibles définis sur la TDM seule peuvent être modifiés dans 20 % des cas avec la TEP-TDM [42,43]. La TEP-TDM au FDG permet aussi de réduire de la différence entre les GTV tracés par deux radiothérapeutes sur les examens d'imagerie du même patient, assurant une meilleure homogénéité des planifications : la différence moyenne de volume était de 27 cm^3 avec la TDM contre 9 cm^3 avec la TEP-TDM [42]. Plus récemment, une modification du volume irradié et la dose délivrée a été rapportée dans 20/35 = 57 % des cas [44]. Le volume cible défini sur la TEP-TDM au FDG au niveau de la tumeur primitive est généralement plus faible que celui défini sur la TDM ; une telle différence n'a pas été retrouvée au niveau des ganglions métastatiques [45].

Récemment, la TEP au FDG (et avec des traceurs de l'hypoxie qui sont hors du champ de cet article) a été associée à la planification de la radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT) ou à la radiothérapie adaptative grâce à des examens itératifs [46–49].

Impact de la TEP-TDM au FDG lors de la prise en charge initiale du patient

Dès que les machines TEP-TDM ont été disponibles, on a évalué l'impact de l'examen au FDG sur la prise en charge de patients atteints de cancer des VADS [50]. Des taux d'impact élevés ont été rapportés dans les études ultérieures [35, 51, 52]. Dans l'étude de Gordin [53], la TEP-TDM au FDG a modifié la prise en charge (taux = 51/90 = 56 %) en évitant d'autres examens de diagnostic prévus antérieurement (n = 24), en changeant l'approche thérapeutique (n = 21), ou en guidant la biopsie sur une zone métaboliquement active du larynx (n = 6). Dans une autre étude chez 55 patients avant radiochimiothérapie, elle a induit une modification du stade TNM dans 31 % des cas et du programme de radiothérapie dans 18 % des cas [54]. Pour la stadification des cancers des VADS en pédiatrie, chez 36 patients âgés de 2 à 17 ans, la TEP-TDM au FDG a démontré de meilleures sensibilité et spécificité que la TDM et l'IRM, avec un impact sur la prise en charge des jeunes patients dans 50 % des cas [55].

Cet impact sur la prise en charge du patient influe sur la survie sans progression et la survie globale : entre les durées de survie globale observées chez 58 patients atteints d'un cancer épidermoïde des VADS stadifiés grâce à la TEP-TDM au FDG et chez 63 patients qui n'en avaient pas bénéficié, une différence significative en faveur de la TEP-TDM a été constatée en cas de traitement combinant chirurgie et radiochimiothérapie, peut-être du fait d'une meilleure visualisation de la tumeur par le chirurgien [56].

Valeur pronostique de l'intensité de fixation du FDG lors de l'examen initial

La TEP permet également d'évaluer l'agressivité de la tumeur primaire par l'intensité de fixation FDG (SUVmax) et son étendue. Une forte intensité de fixation du FDG dans la tumeur avant traitement est associée à un mauvais pronostic [57–62] et pourrait favoriser une prise en charge thérapeutique plus agressive. Un autre critère a été développé plus récemment : le volume métabolique de la tumeur (MTV) [63–65]. Dans une étude, MTV < 40 mL prédisait une réponse au traitement (78 % de répondeurs dans cette série) ou un taux de survie sans maladie plus favorables, alors que le SUVmax de la tumeur primitive n'avait pas de valeur prédictive [63]. D'autres paramètres quantitatifs sont proposés, comme la capacité glycolytique

tumorale totale (TLG) [66–68], qui est aussi corrélée à la concentration sanguine en virus Epstein-Barr [69], ou un indice d'« asphéricité » (hétérogénéité spatiale) [70] dont la valeur pronostique sur la survie serait meilleure que celle du SUVmax.

En cas d'invasion ganglionnaire, Xie [71] a constaté un moins bon pronostic chez les patients dont le SUVmax des ganglions était supérieur à celui de la tumeur primitive. Plusieurs études rapportent la valeur prédictive du SUV des métastases ganglionnaires sur le contrôle tumoral ultérieur [72, 73]. Chez 212 patients avec un cancer évolué des VADS, essentiellement de stade III ou IV, un SUVmax tumoral > 8,0 prédisait une survie plus courte, tandis que le SUV des ganglions était prédictif de récidive à 1 an [74].

Évaluation de la réponse au traitement

Cette indication fait partie du RCP du FDG de l'EMA [4]. Elle figure également dans les recommandations de l'ESMO [16]. Dans les stratégies recommandées par le NCCN [6], la TEP-TDM au FDG joue un rôle important après chimiothérapie et/ou radiothérapie première.

Évaluation durant le traitement

La chimiothérapie de première ligne doit rapidement prouver son efficacité. La TEP au FDG peut évaluer l'efficacité de la chimiothérapie sur la correction de l'hypermétabolisme du glucose à partir de la fin du premier cycle (habituellement 1-2 semaines après la première injection), permettant ainsi une adaptation rapide de la thérapie en cas de résistance. Cette baisse a été plus prononcée dans la lésion primaire que dans les métastases des ganglions lymphatiques [75]. Hentschel [76] a effectué des TEP au FDG en série chez 23 patients, avant puis 3 fois au cours de la radiothérapie. Chez 10 patients, le SUVmax était en diminution constante mais chez 13 patients on a observé une augmentation temporaire. Elle peut être causée par une inflammation associée.

La TEP-TDM au FDG a aussi été utilisée après résection chirurgicale et avant radiothérapie adjuvante. Le taux de changement de prise en charge 28 jours en moyenne après chirurgie était de 14/91 = 15 % [77]. Dans une autre étude sur 183 patients atteints de cancer de la cavité buccale à haut risque [78], 29 en ont bénéficié, avec la découverte de nouvelles lésions dans 7 cas (24 %), aboutissant à un meilleur contrôle tumoral et survie sans récidive.

Évaluation après la fin du traitement (fig. 3.15)

Plusieurs équipes ont rapporté une augmentation du taux de résultats FN pendant les premiers mois après la radiothérapie. Il est donc conseillé, si possible, d'attendre plusieurs mois (au moins 4, au mieux 6) avant d'évaluer par TEP-TDM la réponse tumorale et la viabilité des masses résiduelles après radiothérapie ou radiochimiothérapie (RCT). La méta-analyse de Gupta [79] a porté sur 51 études, incluant au total 2 335 patients. Pour la détection de la persistance de tissu néoplasique au site primitif, la sensibilité moyenne était de 80 %, la spécificité de 88 %, la VPP de 59 % et la VPN de 95 %. Les valeurs correspondantes pour les métastases ganglionnaires étaient de 73 %, 88 %, 52 % et 95 %. Les examens effectués plus de 12 semaines après la fin du traitement avaient une exactitude un peu supérieure. C'est surtout la VPN qui est intéressante.

Dornfeld [80] a effectué chez 18 patients consécutifs une TEP-TDM au FDG 3 mois et 12 mois après la fin du traitement par radiothérapie avec modulation d'intensité,



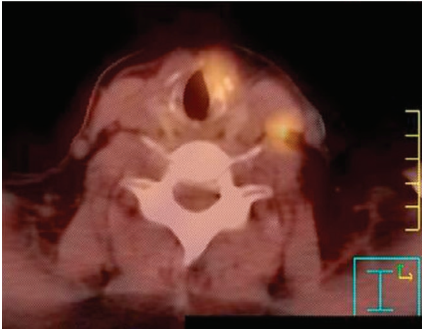


Fig. 3.15.
Papillomatose laryngée traitée par cidofovir en intralésionnel. Découverte d'un carcinome épidermoïde du larynx traité par 5 cures de chimiothérapie. Réponse clinique et endoscopique > 80 % mais la TDM de contrôle montre la persistance d'une infiltration de la loge hyo-thyro-épiglottique. La TEP-TDM au FDG est en faveur de la persistance de tissu tumoral viable à ce niveau et découvre un foyer suspect d'atteinte ganglionnaire homolatérale du groupe IV.

alors qu'aucune récidive n'était décelable. Le SUV du larynx supraglottique et glottique mesuré à 12 mois était corrélé négativement à la qualité de vie et positivement à la nécessité de restreindre le régime alimentaire 1 an après radiothérapie. Une augmentation du SUV entre 3 mois et 12 mois a été fréquemment constatée et ne correspondait pas à une récidive. Le FDG peut être utilisé pour évaluer les séquelles inflammatoires ou le stress oxydatif dans le tissu normal après radiothérapie.

Dans cette indication aussi, des études médico-économiques ont été réalisées dans le contexte nord-américain. Sher [81] a analysé le rapport coût/efficacité de la TDM et de la TEP-TDM pour recourir au curage ganglionnaire cervical en simulant l'histoire clinique d'un homme de 50 ans avec un cancer épidermoïde de l'oropharynx de stade Iva : la stratégie comportant la TEP-TDM a dominé les deux autres (1 500 $/QALY après chimiothérapie). Rabalais [82] a considéré le cas d'un patient avec un cancer de l'oropharynx N2 avant traitement qui est considéré en réponse complète. La stratégie comportant la TEP-TDM coûte en moyenne 14 492 $ par patient. Le curage ganglionnaire cervical a une exactitude supérieure de 0,6 % avec un coût supplémentaire de 22 433 $. La stratégie la plus efficace était de pratiquer une TEP-TDM à tous les patients à l'issue du traitement et de faire un curage ganglionnaire chez ceux dont la TEP-TDM serait positive.

Détection de récidive et restadification

Cette indication fait partie du RCP du FDG de l'EMA [4]. Dans les recommandations du NCCN [6], elle est regroupée avec l'évaluation post-thérapeutique dans la rubrique « suivi ». Dans le GBU [7], la TEP-TDM au FDG est indiquée pour la surveillance des cancers des VADS.

Recherche de récidive

Lowe a proposé dès 2000 [83] de réaliser une TEP au FDG systématique 2 mois puis 12 mois après la fin du traitement chez 30 patients en réponse complète apparente. Elle a décelé tous les cas de récidive contre 65 % pour l'association de l'examen clinique, l'endoscopie et les autres modalités d'imagerie. L'équipe de l'hôpital Tenon [84] a suivi 70 patients durant la première année après thérapie curative combinée. La TEP au FDG, l'endoscopie et l'imagerie conventionnelle ont été pratiquées, soit en cas de suspicion de récidive lors d'une visite périodique, soit systématiquement à un an. La TEP au FDG a eu un impact thérapeutique chez 8 des 43 patients où elle a été pratiquée à titre systématique et chez 16 des 27 patients suspectés de récidive ; le taux d'impact global a été de 34 %. La pertinence des décisions prise a été de 90 % contre 70 % dans l'ignorance des résultats de la TEP. Une autre équipe française [85] a effectué une TEP-TDM au FDG systématique, un an après la fin du traitement chez 91 patients sans récidive connue, qui a été positive dans 39 cas (43 %). Une récidive a été confirmée chez 30 patients, sensibilité = 100 %, spécificité = 90 %.

Krabbe [86] a effectué une surveillance encore plus rapprochée, comportant une TEP au FDG tous les 3 mois pendant un an après traitement curatif, avec un taux de changement de diagnostic ou de traitement chez 63 % des 48 patients. Selon les auteurs, un délai entre 3 et 6 mois après traitement est optimal pour effectuer la TEP au FDG. Dans une autre série de 388 patients suivis après cancer des VADS, 95 % des récidives asymptomatiques sont survenues durant les 24 mois après la fin de la radiochimiothérapie : en l'absence de signes cliniques de récidive, une surveillance par TEP-TDM au FDG au-delà de 24 mois est d'un intérêt limité et de rapport coût/bénéfice douteux [87]. L'IRM du corps entier avec un champ magnétique de 3T est un concurrent de la TEP-TDM au FDG avec des performances diagnostiques similaires en cas de suspicion de récidive ; l'interprétation combinée TEP-TDM et IRM a augmenté la sensibilité à 95 % [88]. Van Hooren [89] a démontré que l'introduction de la TEP au FDG chez des patients suspectés de récidive de cancer du larynx après radiothérapie est moins coûteuse, de 399 € par patient, que la laryngoscopie d'emblée.

Restadification (fig. 3.16 et fig. 3.17)

Une méta-analyse récente de la détection de métastases à distance lors de la récidive de cancers des VADS traités de façon curative a rassemblé 10 études en TEP-TDM au FDG incluant 756 patients et 797 examens [90]. Elle conclut à : sensibilité = 92 %, spécificité = 95 %, aire sous la courbe ROC = 0,97. Dans une autre étude, la TEP-TDM au FDG a induit une modification du traitement ultérieur dans 13 cas (24 %) par rapport à la décision prise sur la TDM seule [91]. Pour la détection de métastases à distance non connues chez 64 patients avec un cancer des VADS en récidive, ses performances ont été : sensibilité = 86 %, spécificité = 84 %, VPP = 60 % et VPN = 95 % [92].

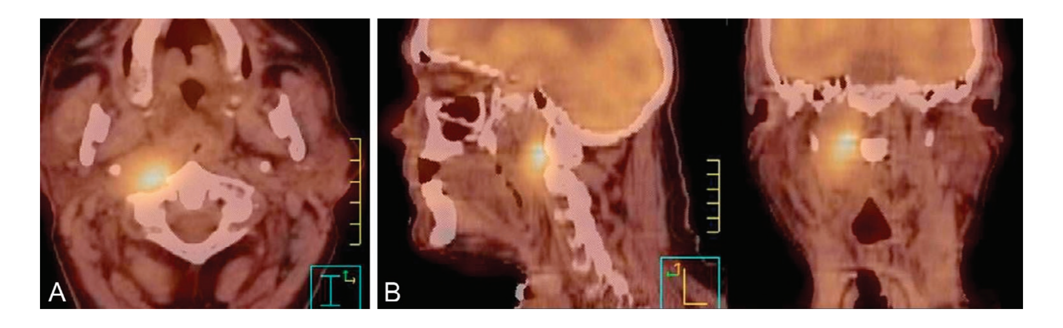


Fig. 3.16.

Carcinome épidermoïde du sinus piriforme droit classé T4N3M0 traité par chirurgie avec curage ganglionnaire et radiothérapie.
A. Suspicion de récidive 1 an et demi après la fin du traitement en raison d'une douleur de la partie droite de la base du crâne inexpliquée par l'imagerie conventionnelle. B. La TEP-TDM au FDG montre une lésion tissulaire de la base du crâne avec aspect de lyse osseuse de l'arc antérieur droit de l'atlas. La radiothérapie sur ce foyer entraîne la disparition de la douleur.

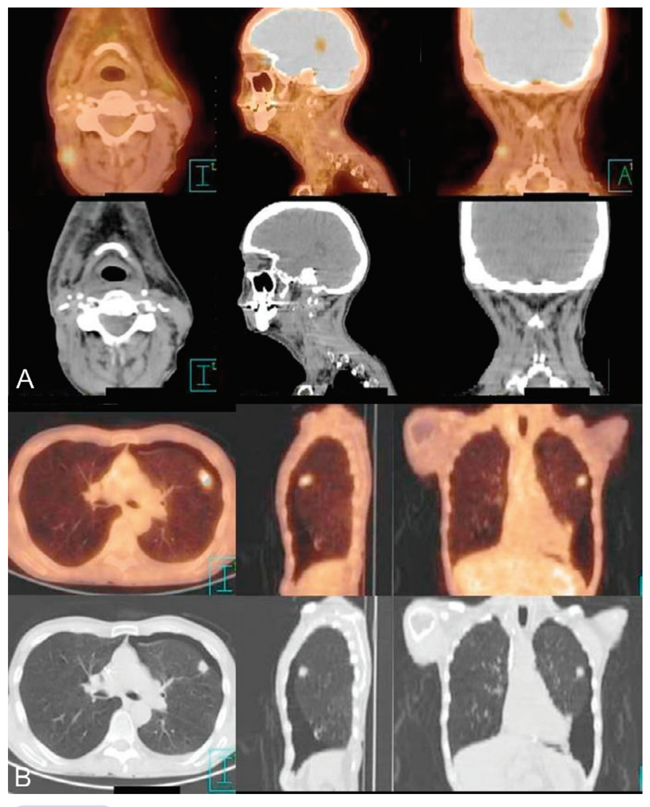


Fig. 3.17.

TEP-TDM au FDG pratiquée pour restadification d'une récidive d'un carcinome épidermoïde de l'amygdale droite prouvée par la biopsie d'un nodule cervical postérieur droit.
Il avait été traité par chimiothérapie première, chirurgie et radiochimiothérapie, tout traitement étant terminé depuis 4 mois. A. Elle montre le foyer cervical postérieur droit correspondant à la récidive connue et un foyer du lobe supérieur du poumon gauche. L'exérèse de la récidive consistant en une infiltration néoplasique du muscle scalène est réalisée. Le nodule pulmonaire ne régresse pas après antibiothérapie et persiste sur un autre examen TEP-TDM au FDG réalisé 3 mois plus tard (images non présentées). B. On pratique alors une lobectomie pulmonaire supérieure gauche qui retrouve un carcinome épidermoïde avec trois autres nodules de toute petite taille, ce qui est interprété comme une extension métastatique du cancer ORL plutôt qu'un second cancer.

Conclusion

La TEP-TDM ou la TEP/IRM au FDG, qui permettent l'indispensable fusion des images du métabolisme du glucose à celles de la TDM voire de l'IRM, sont devenues un outil diagnostique majeur pour la prise en charge des cancers des VADS à risque d'extension locorégionale ou à distance ou de récidive, à toutes les phases de leur évolution. En un seul examen d'une vingtaine de minutes (ou moins en augmentant l'activité injectée chez les patients algiques ou agités), on peut mettre en évidence, grâce à la fixation de l'analogue du glucose par le tissu cancéreux, l'extension locale, ganglionnaire régionale ou à distance, y compris les métastases du squelette, même intramédullaires. Parmi les avantages de cet examen, figure le caractère très peu opérateur-dépendant de l'acquisition et du traitement des images, ce qui entraîne une très bonne reproductibilité intra- et inter-observateur de l'interprétation de l'examen [93, 94] en TEP/IRM comme en TEP-TDM [95], l'homogénéité de la qualité du parc français de machines (même si trois constructeurs se partagent le marché) et la quantification reproductible de la fixation du traceur.

Ses limites principales sont des résultats faux négatifs en cas de lésions de petite taille (par exemple invasion partielle d'un ganglion) ou situées dans ou près d'une structure fixant physiologiquement le FDG (cortex cérébral pour la base du crâne, organes lymphoïdes, glandes salivaires), ou des résultats faux positifs en cas d'inflammation ou d'infection, en particulier après le traitement initial. Pour pallier cette baisse de spécificité, on a proposé d'autres traceurs TEP comme des analogues des acides aminés [96] ou la fluoro-L-thymidine, mais l'examen manque alors de sensibilité. Les traceurs d'hypoxie comme le FMISO apportent une information supplémentaire sur le pronostic, voire pour le diagnostic des récidives hypoxiques après chirurgie [97] et

surtout pour moduler la radiothérapie [98-100]. De nouveaux développements de la TEP-TDM ou la TEP/IRM sont escomptés dans l'imagerie métabolique et biologique des cancers épidermoïdes des VADS.

Références

[1] Rodrigues RS, Bozza FA, Christian PE, et al. Comparison of whole-body PET/CT, dedicated high-resolution head and neck PET/CT, and contrast-enhanced CT in preoperative staging of clinically M0 squamous cell carcinoma of the head and neck. J Nucl Med 2009 ; 50(8) : 1205–13.

[2] Minamimoto R, Senda M, Uno K, et al. Performance profile of FDG PET and PET/CT for cancer screening on the basis of a Japanese Nationwide Survey. Ann Nucl Med 2007 ; 21(9) : 481–98.

[3] Gobel Y, Valette G, Abgral R, et al. Interpretation of suspect head and neck fixations seen on PET/CT in lung cancer. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2014 ; 131(4) : 217–21.

[4] European Medicines Agency (EMA). Core Summary of Product Characteristics for Fludeoxyglucose (18F). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/12/WC500099826.pdf.

[5] Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011 ; 22(Suppl 6) : vi64–8.

[6] National Cancer Comprehensive Network. Head and neck cancers version 2.204. www.nccn.org.

[7] SFR-SFMN sous l'égide de HAS et ASN. Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale. 2013 GBU.radiologie.fr.

[8] Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S, et al. FDG PET detection of unknown primary tumors. J Nucl Med 2000 ; 41(5) : 816–22.

[9] Johansen J, Eigtved A, Buchwald C, et al. Implication of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck : a Danish cohort study. Laryngoscope 2002 ; 112(11) : 2009–14.

[10] Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors : systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2009 ; 19 : 731–44.

[11] Gutzeit A, Antoch G, Kühl H, et al. Unknown primary tumors : detection with dual-modality PET/CT - initial experience. Radiology 2005 ; 234(1) : 227–34.

[12] Nabili V, Zaia B, Blackwell KE, et al. Positron emission tomography : poor sensitivity for occult tonsillar cancer. Am J Otoloaryngol 2007 ; 28(3) : 153–7.

[13] Regelink G, Brouwer J, De Bree R, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patient with cervical metastases : value of FDG PET versus conventional modalities. Eur J Nucl Med 2002 ; 29(8) : 1024–30.

[14] Pelosi E, Pennone M, Deandreis D, et al. Role of whole body emission positron emission tomography/computed tomography scan with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site. Q J Nucl Med Mol Imaging 2006 ; 50(1) : 15–22.

[15] Smith KA, Dort JC, Hall SF, Rudmik L. Cost-effectiveness of positron emission tomography-CT in the evaluation of cancer of unknown primary of the head and neck. Head Neck ; 2014 Epub.

[16] Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck : EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010 ; 21(Suppl 5) : v184–6.

[17] Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, et al. Nasopharyngeal cancer : EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012 ; 23(Suppl 7) : vii83–5.

[18] Ng SH, Chan SC, Yen TC, et al. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT : comparison with conventional imaging work-up. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009 ; 36(1) : 12–22.

[19] Huang SH, Chien CY, Lin WC, et al. A comparative study of fused FDG PET/MRI, PET/CT, MRI, and CT imaging for assessing surrounding tissue invasion of advanced buccal squamous cell carcinoma. Clin Nucl Med 2011 ; 36(7) : 518–25.

[20] Mak D, Corry J, Lau E, et al. Role of FDG-PET/CT in staging and follow-up of head and neck squamous cell carcinoma. Q J Nucl Med Mol Imaging 2011 ; 55(5) : 487–99.

[21] Hustinx R, Smith RJ, Benard F, et al. Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography : a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. Eur J Nucl Med 1999 ; 26(10):1345–8.

[22] Schillaci O. Use of dual-point fluorodeoxyglucose imaging to enhance sensitivity and specificity. Semin Nucl Med 2012 ; 42(4) : 267–80.

[23] Yen TC, Chang JTC, Ng SH, et al. Staging of untreated squamous cell carcinoma of buccal mucosa with ^{18}F-FDG PET : comparison with head and neck CT/MRI and histopathology. J Nucl Med 2005 ; 46 : 775–81.

[24] Krabbe CA, Balink H, Roodenburg JL, et al. Performance of 18F-FDG PET/contrast-enhanced CT in the staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Int J Oral Maxillofac Surg 2011 ; 40(11) : 1263–70.

[25] Chu HR, Kim JH, Yoon DY, et al. Additional diagnostic value of (18) F-FDG PET-CT in detecting retropharyngeal nodal metastases. Otolaryngol Head Neck Surg 2009 ; 141(5) : 633–8.

[26] Nguyen A, Luginbuhl A, Cognetti D, et al. Effectiveness of PET/CT in the preoperative evaluation of neck disease. Laryngoscope 2014 ; 124(1):159–64.

[27] Joo YH, Yoo IR, Cho KJ, et al. The value of preoperative (18) F-FDG PET/CT for the assessing contralateral neck in head and neck cancer patients with unilateral node metastasis (N1-3). Clin Otolaryngol 2014 ; 39(6) : 338–44.

[28] Ozer E, Naiboğlu B, Meacham R, et al. The value of PET/CT to assess clinically negative necks. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012 ; 269(11) : 2411–4.

[29] Roh JL, Park JP, Kim JS, et al. 18F fluorodeoxyglucose PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma with negative neck palpation findings : a prospective study. Radiology 2014 ; 271(1) : 153–61.

[30] Hollenbeak CS, Lowe VJ, Stack Jr. BC. The cost-effectiveness of fluorodeoxyglucose 18-F positron emission tomography in the N0 neck. Cancer 2001 ; 92(9) : 2341–8.

[31] Liu FY, Chang JT, Wang HM, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography is more sensitive than skeletal scintigraphy for detecting bone metastasis in endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging. J Clin Oncol 2006 ; 24(4) : 599–604.

[32] Gourin CG, Watts TL, Williams HT, et al. Identification of distant metastases with positron-emission tomography-computed tomography in patients with previously untreated head and neck cancer. Laryngoscope 2008 ; 118(4) : 671–5.

[33] Liu FY, Lin CY, Chang JT, et al. 18 F-FDG PET can replace conventional work-up in primary M staging of nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma. J Nucl Med 2007; 48(10) : 1614–9.

[34] Xu GZ, Zhu XD, Li MY. Accuracy of whole-body PET and PET-CT in initial M staging of head and neck cancer: a meta-analysis. Head Neck 2011; 33(1) : 87–94.

[35] Fleming Jr. AJ, Smith Jr. SP, Paul CM, et al. Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. Laryngoscope 2007; 117(7) : 1173–9.

[36] Kim SY, Roh JL, Yeo NK, et al. Combined 18 F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography as primary screening method for detecting second primary cancers and distant metastases in patients with head and neck cancer. Ann Oncol 2007; 18(10) : 1698–703.

[37] Strobel K, Haerle SK, Stoeckli SJ, et al. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) - detection of synchronous primaries with 18 F-FDG-PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36(6) : 919–27.

[38] Kondo N, Tsukuda M, Nishimura G. Diagnostic sensitivity of 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detecting synchronous multiple primary cancers in head and neck cancer patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012; 269(5) : 1503–7.

[39] Nakaminato S, Toriihara A, Makino T, et al. Prevalence of esophageal cancer during the pretreatment of hypopharyngeal cancer patients : routinely performed esophagogastroduodenoscopy and FDG-PET/CT findings. Acta Oncol 2012; 51(5) : 645–52.

[40] Nam SY, Roh JL, Kim JS, et al. Focal uptake of 18 F-fluorodeoxyglucose by thyroid in patients with nonthyroidal head and neck cancers. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 67(1) : 135–9.

[41] Kothari P, Randhawa PS, Farrell R. Role of tonsillectomy in the search for a squamous cell carcinoma from an unknown primary in the head and neck. Br J Oral Maxillofac Surg 2008; 46(4):283–7.

[42] Ciernik JF, Dizedorf E, Baumert BJ, et al. Radiation tretamen t planning with an integrated positron emission and computed tomography (PET/CT) : a feasability study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57 : 853–63.

[43] Heron DE, Andrade RS, Flickinger J, et al. Hybrid PET/CT simulation for radiation treatment planning in head and neck cancers: a brief technical report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60 : 1419–24.

[44] Dietl B, Marienhagen J, Kühnel T, et al. The impact of FDG PET/CT on the management of head and neck tumours : the radiotherapist's pespective. Oral Oncol 2008; 44(5) : 504–8.

[45] Delouya G, Igidbashian L, Houle A, et al. 18 F-FDG-PET imaging in radiotherapy tumor volume delineation in treatment of head and neck cancer. Radiother Oncol 2011; 101(3) : 362–8.

[46] Vanderstraeten B, Duthoy W, De Gersem W, et al. [18F]fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography ([18F]FDG-PET) voxel intensity-based intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for head and neck cancer. Radiother Oncol 2006; 79(3) : 249–58.

[47] Wang D, Schultz CJ, Jursinic PA, et al. Initial experience of FDG-PET/CT guided IMRT of head-and-neck carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65(1) : 143–51.

[48] El-Bassiouni M, Ciernik IF, Davis JB, et al. [18FDG] PET-CT-based intensity-modulated radiotherapy treatment planning of head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69(1) : 286–93.

[49] Madani I, Duthoy W, Derie C, et al. Positron emission tomography-guided focal-dose escalation using intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68(1) : 126–35.

[50] Schöder H, Yeung HW, Gonen M, et al. Head and neck cancer: clinical usefulness and accuracy of PET/CT image fusion. Radiology 2004; 231(1) : 65–72.

[51] Ha PK, Hdeib A, Goldenberg D, et al. The role of positron emission tomography and computed tomography fusion in the management of early-stage and advanced-stage primary head and neck squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 132 : 12–6.

[52] Scott AM, Gunawardana DH, Bartholomeusz D, et al. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with head and neck cancer : results of a multicenter prospective study. J Nucl Med 2008; 49(10) : 1593–600.

[53] Gordin A, Golz A, Keidar Z, et al. The role of FDG PET/CT imaging in head and neck malignant conditions: impact on diagnostic accuracy and patient care. Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 137(1) : 130–7.

[54] Prestwich RJ, Subesinghe M, Gilbert A, et al. Delayed response assessment with FDG-PET-CT following (chemo) radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. Clin Radiol 2012; 67(10) : 966–75.

[55] Boktor RR, Omar WS, Mousa E, et al. A preliminary report on the impact of ^{18} F-FDG PET/CT in the management of paediatric head and neck cancer. Nucl Med Commun 2012; 33(1) : 21–8.

[56] Haerle SK, Strobel K, Hany TF, et al. (18)F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck 2010; 32(3) : 319–25.

[57] Halfpenny W, Hain SF, Biassoni L, et al. FDG PET. A possible prognostic factor in head and neck cancer. Br J Cancer 2002; 86(4) : 512–6.

[58] Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K, et al. Prospective comparison of 18 F-FDG PET with conventional imaging modalities (MRI, CT, and 67Ga scintigraphy) in assessment of combined intraarterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck carcinoma. J Nucl Med 2003; 44(2) : 198–206.

[59] Döbert N, Kovàcs AF, Menzel C, et al. The pronostic value of FDG PET in head and neck cancer. Correlation with histopathology. Q J Nucl Med Mol Imaging 2005; 49(3) : 253–7.

[60] Kim SY, Roh JL, Kim JS, et al. Use of 18 F-FDG PET for primary treatment strategy in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx. J Nucl Med 2007; 48(5) : 752–7.

[61] Torizuka T, Tanizaki Y, Kanno T, et al. Prognostic value of 18 F-FDG PET in patients with head and neck squamous cell cancer. AJR Am J Roentgenol 2009; 192(4) : W156–60.

[62] Nakajo M, Nakajo M, Kajiya Y, et al. FDG PET/CT and diffusion-weighted imaging of head and neck squamous cell carcinoma : comparison of prognostic significance between primary tumor standardized uptake value and apparent diffusion coefficient. Clin Nucl Med 2012; 37(5) : 475–80.

[63] Chung MK, Jeong HS, Park SG, et al. Metabolic tumor volume of [18 F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts short-term outcome to radiotherapy with or without chemotherapy in pharyngeal cancer. Clin Cancer Res 2009; 15(18) : 5861–8.

[64] Tang C, Murphy JD, Khong B, et al. Validation that metabolic tumor volume predicts outcome in head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83(5) : 1514–20.

[65] Dibble EH, Alvarez AC, Truong MT, et al. 18 F-FDG metabolic tumor volume and total glycolytic activity of oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: adding value to clinical staging. J Nucl Med 2012; 53(5) : 709–15.

[66] Hatt M, Cheze-Le Rest C, Aboagye EO, et al. Reproducibility of 18 F-FDG and 3'-deoxy-3'-18 F-fluorothymidine PET tumor volume measurements. J Nucl Med 2010 ; 51(9) : 1368–76.

[67] Chan SC, Chang JT, Lin CY, Ng SH, Wang HM, Liao CT, Chang CJ, Lin SY, Yen TC. Clinical utility of 18 F-FDG PET parameters in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma : predictive role for different survival endpoints and impact on prognostic stratification. Nucl Med Commun 2011 ; 32(11) : 989–96.

[68] Lim R, Eaton A, Lee NY, et al. 18F-FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Nucl Med 2012 ; 53(10) : 1506–13.

[69] Chang KP, Tsang NM, Liao CT, et al. Prognostic significance of 18F-FDG PET parameters and plasma Epstein-Barr virus DNA load in patients with nasopharyngeal carcinoma. J Nucl Med 2012 ; 53(1) : 21–8.

[70] Apostolova I, Rogasch J, Buchert R, et al. Quantitative assessment of the asphericity of pretherapeutic FDG uptake as an independent predictor of outcome in NSCLC. BMC Cancer 2014 ; 14 : 896.

[71] Xie P, Yue JB, Fu Z, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT before and after radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol 2010 ; 21(5) : 1078–82.

[72] Liao CT, Chang JT, Wang HM, et al. Preoperative [18 F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography standardized uptake value of neck lymph nodes predicts neck cancer control and survival rates in patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pathologically positive lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 ; 74(4) : 1054–61.

[73] Kitajima K, Suenaga Y, Kanda T, et al. Prognostic value of FDG PET imaging in patients with laryngeal cancer. PLoS One 2014 ; 9(5) : e96999.

[74] Kubicek GJ, Champ C, Fogh S, et al. FDG-PET staging and importance of lymph node SUV in head and neck cancer. Head Neck Oncol 2010 ; 2 : 19.

[75] Döbert N, Kovàcs AF, Menzel C, et al. FDG uptake after intraarterial chemotherapy in head and neck cancer. Nuklearmedizin 2006 ; 45(6) : 243–7.

[76] Hentschel M, Appold S, Schreiber A, et al. Serial FDG-PET on patients with head and neck cancer : implications for radiation therapy. Int J Radiat Biol 2009 ; 85(9) : 796–804.

[77] Shintani SA, Foote RL, Lowe VJ, Brown PD, Garces YI, Kasperbauer JL. Utility of PET/CT imaging performed early after surgical resection in the adjuvant treatment planning for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 ; 70(2) : 322–9.

[78] Liao CT, Fan KH, Lin CY, et al. Impact of a second FDG PET scan before adjuvant therapy for the early detection of residual/relapsing tumours in high-risk patients with oral cavity cancer and pathological extracapsular spread. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012 ; 39(6) : 944–55.

[79] Gupta T, Master Z, Kannan S, et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer : a systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011 ; 38(11) : 2083–95.

[80] Dornfeld K, Hopkins S, Simmons J, et al. Posttreatment FDG PET uptake in the supraglottic and glottic larynx correlates with decreased quality of life after chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 ; 71(2) : 386–92.

[81] Sher DJ, Tishler RB, Annino D, Punglia RS. Cost-effectiveness of CT and PET-CT for determining the need for adjuvant neck dissection in locally advanced head and neck cancer. Ann Oncol 2010 ; 21(5) : 1072–7.

[82] Rabalais A, Walvekar RR, Johnson JT, Smith KJ. A cost-effectiveness analysis of positron emission tomography-computed tomography surveillance versus up-front neck dissection for management of the neck for N2 disease after chemoradiotherapy. Laryngoscope 2012 ; 122(2) : 311–4.

[83] Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, et al. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. J Clin Oncol 2000 ; 18(3) : 651–8.

[84] Périé S, Hugentobler A, Susini B, et al. Impact of FDG-PET to detect recurrence of head and neck squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 2007 ; 137(4) : 647–53.

[85] Abgral R, Querellou S, Potard G, et al. Does 18 F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? J Nucl Med 2009 ; 50(1) : 24–9.

[86] Krabbe CA, Pruim J, Dijkstra PU, et al. 18 F-FDG PET as a routine posttreatment surveillance tool in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma : a prospective study. J Nucl Med 2009 ; 50(12) : 1940–7.

[87] Beswick DM, Gooding WE, Johnson JT, Branstetter 4th BF. Temporal patterns of head and neck squamous cell carcinoma recurrence with positron-emission tomography/computed tomography monitoring. Laryngoscope 2012 ; 122(7) : 1512–7.

[88] Ng SH, Chan SC, Yen TC, et al. Comprehensive imaging of residual/recurrent nasopharyngeal carcinoma using whole-body MRI at 3 T compared with FDG-PET-CT. Eur Radiol 2010 ; 20(9) : 2229–40.

[89] Van Hooren AC, Brouwer J, De Bree R, et al. The cost-effectiveness of (18)FDG-PET in selecting patients with suspicion of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy for direct laryngoscopy. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009 ; 266(9) : 1441–8.

[90] Gao S, Li S, Yang X, Tang Q. 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis. Oral Oncol 2014 ; 50(3) : 163–7.

[91] Veit-Haibach P, Antoch G, Beyer T, et al. FDG PET/CT in restaging of patients with recurrent breast cancer : possible impact on staging and therapy. Br J Radiol 2007 ; 80(955) : 508–15.

[92] Gourin CG, Boyce BJ, Williams HT, et al. Revisiting the role of positron-emission tomography/computed tomography in determining the need for planned neck dissection following chemoradiation for advanced head and neck cancer. Laryngoscope 2009 ; 119(11) : 2150–5.

[93] Jackson T, Chung MK, Mercier G, et al. FDG PET/CT interobserver agreement in head and neck cancer : FDG and CT measurements of the primary tumor site. Nucl Med Commun 2012 ; 33(3) : 305–12.

[94] Kruse V, Mees G, Maes A, D'Asseler Y, Borms M, Cocquyt V, et al. Reproducibility of FDG PET based metabolic tumor volume measurements and of their FDG distribution within. Q J Nucl Med Mol Imaging ; 2014, Epub.

[95] Al-Nabhani KZ, Syed R, Michopoulou S, et al. Qualitative and quantitative comparison of PET/CT and PET/MR imaging in clinical practice. J Nucl Med 2014 ; 55(1) : 88–94.

[96] Balogova S, Périé S, Kerrou K, et al. Prospective comparison of FDG and FET PET/CT in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Mol Imaging Biol 2008 ; 10(6) : 364–73.

[97] Mammar H, Kerrou K, Nataf V, et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging of residual skull base chordoma before radiotherapy using fluoromisonidazole and fluorodeoxyglucose : potential consequences for dose painting. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 ; 84(3) : 681–7.

[98] Lee NY, Mechalakos JG, Nehmeh S, et al. Fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission and computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: a feasibility study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 ; 70(1) : 2–13.

[99] Hendrickson K, Phillips M, Smith W, et al. Hypoxia imaging with [F-18] FMISO-PET in head and neck cancer : potential for guiding intensity modulated radiation therapy in overcoming hypoxia-induced treatment resistance. Radiother Oncol 2011 ; 101(3) : 369–75.

[100] Okamoto S, Shiga T, Yasuda K, et al. High reproducibility of tumor hypoxia evaluated by 18F fluoromisonidazole PET for head and neck cancer. J Nucl Med 2013 ; 54(2) : 201–7.

Chapitre 4

Aspects biologiques

PLAN DU CHAPITRE

Cancérogenèse et progression tumorale des cancers des VADS

R. Lacave

La transformation maligne des épithéliums malpighiens des muqueuses des voies aéro-digestives supérieures (VADS) résulte de la succession d'événements génétiques et épigénétiques survenant par étapes, conduisant de l'épithélium normal au carcinome invasif en passant par différents grades de dysplasie. L'accumulation de ces anomalies se fait par pertes ou gains de matériel chromosomique, mutations ou défauts de méthylation de proto-oncogènes, gènes drivers et gènes passagers, et de gènes suppresseurs de tumeurs (GST) intervenant dans le maintien de l'intégrité du génome et les systèmes de réparation de l'ADN, le contrôle du cycle cellulaire, la transmission de signaux mitogènes, la différenciation et la motilité cellulaires, l'angiogenèse et le remodelage de la matrice extracellulaire. Plus récemment, la mise en cause d'ARN non codant comme les micro-ARN (miARN) a aussi été documentée, alors que dans le même temps une meilleure définition du paysage mutationnel des cancers des VADS était fournie par les nouvelles technologies d'analyses à haut débit [1] qui ont aussi permis d'apporter une base moléculaire au regard des principaux facteurs épidémiologiques, intoxication alcoolo-tabagique et papillomavirus humains (HPV) [2].

Bases moléculaires des facteurs de risques de développement de cancers des VADS

Outre l'existence de polymorphismes des gènes codant des enzymes de biotransformation et de détoxication de xénobiotiques, les déficiences des systèmes de réparation de l'ADN, réparation par excision de nucléotide (NER) et réparation par excision de base (BER), pourraient influencer la survenue de cancers liés aux carcinogènes du tabac : polymorphismes ERCC1 C8092A, ERCC2 Lys751Gly, XPD Asp312Asn et Lys751Gln (NER) et polymorphismes XRCC1 Arg399Gln et du gène *ADPRT* (BER) [3]. La survenue de cancers des VADS est aussi avancée dans des familles affectées par certains syndromes à forte pénétrance et risque élevé de cancers [4].

Champs cancérigènes

Le modèle de carcinogenèse multi-étapes [5] appliqué aux cancers des VADS décrit la série d'événements qui, au cours des phases d'initiation, de promotion et de progression tumorales, conduit au développement d'un cancer invasif. Il résulte des premières études cytogénétiques [6] qui ont ainsi validé la notion « de champs cancérigènes » développée initialement par Slaughter [7] et selon laquelle de multiples plages épithéliales, préconditionnées par l'exposition chronique et permanente de l'ensemble de la muqueuse à un carcinogène, subissent des dommages génétiques. Elles peuvent secondairement coalescer ou bien persister sous la forme de foyers multiples, expliquant la constatation fréquente de lésions multiples, dysplasiques ou malignes, synchrones ou métachrones. Les altérations génétiques survenant au cours de ce processus pouvant exercer des effets sur la croissance et la prolifération d'un ou plusieurs clones cellulaires, leurs capacités de stimulation de l'angiogenèse et leur potentiel métastatique. Le modèle de Braakhuis [8, 9] suggère ainsi que l'événement génétique initial survient au niveau d'une cellule souche ou d'un progéniteur, aboutissant à la formation d'une plage cellulaire qui s'étend pour former un véritable champ cancérigène de cellules porteuses de l'altération génétique initiale et d'altérations génomiques et/ou chromosomiques secondaires, la sélection clonale d'une ou plusieurs cellules au sein de ce champ cancérigène de cellules prénéoplasiques pilotant alors (gènes drivers) le développement de lésions dysplasiques puis de cancers invasifs. La migration de cellules souches à partir du champ originel ou de la tumeur serait à l'origine des métastases, alors que la survenue de tumeurs primitives secondaires résulterait d'altérations génétiques de novo affectant d'autres plages cellulaires préconditionnées. Les mutations de *TP53*, dont la survenue comme événement fondateur initial n'est pas univoque, sont retrouvées dans environ 30 % des dysplasies et fréquemment en zone péritumorale apparemment saine avec un profil parfois différent entre tumeur et zone péritumorale, ce qui suggère que les tumeurs métachrones pourraient résulter de clones distincts ayant subi chacun un parcours mutationnel différent à partir d'un événement initial commun.

Données de cytogénétique et de génomique

Bien qu'aucune séquence spécifique dans la survenue des événements génétiques ne soit établie, de nombreuses anomalies moléculaires ont été identifiées, tant au niveau de lésions prémalignes que de tumeurs invasives, et traduisent la complexité du processus de transformation. Elles sont conséquences d'une instabilité chromosomique (CIN) quasi constante, plus que d'une instabilité nucléotidique (instabilité des microsatellites, MIN) [3] aboutissant souvent à une aneuploïdie complexe, proche de la tri/tétraploïdie, notée dans 37 % des cas de dysplasie et 90 % des cas de cancer invasifs [10]. Ces aberrations chromosomiques sont très largement partagées indépendamment du site anatomique des lésions [11], ce qui suggère que leur développement suit globalement des altérations communes des principales voies de signalisation (*qs infra*). La majorité des modèles génétiques de progression de cancers des VADS [6, 12, 13] font état de pertes en 9 (9p21) avec inactivation de p16, pertes en 3p et 17p (17p13) ou mutations de p53 aux stades de lésions prémalignes, puis de pertes en 3p et de gains en 3q, 8q et 11q.13 aux premiers stades des carcinomes invasifs, auxquelles viennent s'ajouter aux stades évolués des gains en 7q, 9q, 20q, 5p et des pertes en 21q, 13q, 18q, 8p. La perte de 4q (4q22-q31) serait corrélée à la présence de métastases lymphatiques dans les cancers de la cavité orale. Toutes études confondues [14], les aberrations cytogénétiques les plus fréquentes relevées dans les cancers invasifs des VADS sont des gains en 5p14-q15, 8q11-q12 et 20q12-q13, des gains ou amplifications en 3q25-q29, 7p11, 8q24 et 11q13 ainsi que des pertes en 3p, 4q35, 5q12, 8p23, 9p21-p24, 11q14-23, 13q12-14, 18q23 et 21q22. Nombre d'entre elles portent des oncogènes ou des GST identifiés ou très suspectés dans la cancérogenèse des VADS (tableau 4.1).

Tableau 4.1. Gains ou amplifications chromosomiques et pertes ou délétions chromosomiques les plus fréquents observées dans les tumeurs des VADS.

Oncogènes		Gènes suppresseurs de tumeur	
Régions	Gènes	Régions	Gènes
3q25-q29 (3q26)	***PIK3CA***, *SOX2-OT*, ***SOX2, CCLN1***, *DCUNIDI*, ***TP63***	4q35	*FAT1*
5p14-q15		5q12	
7p11 (p11.2)	***EGFR***	8p23	*CSMD1*
8q11-q12	*WHSC1L1*	9p24-21	*PTPRD, MTAP*, ***CDKN2A***, *CDKN2B, PARD3*
8q24	***MYC***, *PTK2, OCT4, POUF5F1B*	11q14-23	*TENM4, PICALM, EED, SDHD, H2AFX, ATM*
11q13	*FRAMF*, ***CCND1***, *CTTN, FGF3, FGF4, FADD, ORAVOV1, ANO1*	13q12-14	*SKA3, RB1*
		17p	***TP53***
		18q23	*ZNF236, GALR1, CTDP1, PARD6G*

Les gènes indiqués en gras ont été démontrés comme oncogènes ou GST dans les tumeurs des VADS.

Sous-groupes moléculaires de cancers des VADS

L'ensemble des études cytogénétiques et génomiques moléculaires a plus récemment permis de proposer plusieurs sous-groupes moléculaires des cancers des VADS rapportés aux données histopronostiques, épidémiologiques et virologiques. Indépendamment du statut virologique, Chung et al. [15] ont proposé une stratification en quatre sous-groupes moléculaires reposant sur des patrons d'expression classés de 1 à 4 avec, pour le groupe 1, une activation prédominante de la voie de signalisation EGFR de pronostic péjoratif, pour le groupe 2 des tumeurs présentant une forte signature de type mésenchymateux, dans le groupe 3 un sous-type de tumeurs de type épithélial de meilleur pronostic et dans le groupe 4 un haut niveau d'expression d'enzymes anti-oxydantes dans une population de patients grands fumeurs. Tenant compte du statut virologique, un autre schéma répartit ces tumeurs en trois strates, établies premièrement sur l'existence ou non d'une étiologie virale (HPV+/HPV-) et secondairement pour les tumeurs HPV- sur l'existence ou non d'un profil d'instabilité chromosomique (CIN+/CIN-), les tumeurs HPV+ étant CIN-. Les tumeurs CIN- comptent cependant pour environ 20 % au sein du groupe HPV- [3] avec dans ce cas survenue d'événements mutationnels sans modifications du nombre de copies (CNV) de gènes mutés. Les études intégrées à haut débit couplant CNV et mutations ponctuelles [16–19] ont permis de préciser ces hypothèses en retrouvant un taux de mutations globalement de deux à quatre fois moindre dans

les tumeurs HPV- que dans les tumeurs HPV+, avec dans ces dernières de fréquentes amplifications de *CCND1* (11q), *PI3KCA* (3q), et délétions de *CDKN2A* (9p) ainsi que plus rarement des amplifications de *MYC* (8q), *EGFR* (7p), *ERB2* ou *CCNE1* et un profil mutationnel mettant en évidence un taux élevé de mutations, en particulier de transversions G:T caractéristiques d'une exposition tabagique, notamment dans les tumeurs laryngées HPV-négatives. Pour de nombreux gènes impliqués dans des régions d'amplification, il a été démontré une forte corrélation positive entre nombre relatif de copies, rapporté à la ploïdie, et taux d'expression de ces gènes, qu'il s'agisse par exemple d'oncogènes drivers comme *CCND1* ou de gènes non identifiés comme gènes drivers mais pouvant jouer un rôle de gènes passagers dans le processus oncogénique, comme par exemple les gènes *ORAOV1*, *IKBKB*, *FADD* et *BIRC2*, fréquemment intégrés aux mêmes amplicons que *CCND1* [19]. Les mutations affectent préférentiellement des gènes déjà identifiées dans la cancérogenèse des VADS : *CDKN2A*, *HRAS*, *PTEN* et *PI3KCA* et surtout *TP53* (aussi possiblement inactivé par délétion). Ces données ont par ailleurs mis en évidence des taux élevés de délétions et de mutations inactivatrices du gène *NOTCH1* et plus généralement de la voie de signalisation Notch [18–20], initialement identifiée comme une voie oncogène dans certaines hémopathies malignes, mais supposée suppressive de tumeurs dans les cancers épidermoïdes ORL et impliquée notamment dans la différenciation des épithéliums malpighiens [21] : gènes *IRF6*, *TP63* (isoforme ΔNp63), *CDH1*, *JAG1/2*, *MAML1* et *MLL2*. L'inhibition de cette voie pourrait ainsi favoriser l'émergence d'un phénotype immature de type basaloïde [18].

Le gène *FAT1*, intervenant dans la voie Wnt et inactivé dans 30 % des cancers de la cavité buccale, le plus souvent par mutations et plus rarement par délétions, est un membre de la famille des cadhérines qui jouent un rôle essentiel dans la différenciation et le contrôle de la prolifération. Son inactivation serait largement impliquée dans l'invasion et la migration lors de la progression tumorale des cancers épidermoïdes [22]. Ces données ont été largement confirmées par Walter et al. [23] qui proposent une stratification moléculaire en :

- tumeurs basales, par analogie à la classification proposée par Wilkerson pour les cancers épidermoïdes pulmonaires, avec forte expression de TGFα et d'EGFR [24] ;
- tumeurs de type mésenchymateux avec forte expression de marqueurs mésenchymateux comme VIM, DES, Twist1 et HGF ;
- tumeurs atypiques exprimant une signature de type HPV+ avec forte expression de p16 ;
- tumeurs dites classiques car porteuses d'altérations génomiques canoniques des cancers épidermoïdes avec délétions de 3p et 9p et amplifications de 3q et ayant un profil d'expression de type stress oxydatif, avec expression élevée des gènes *AKR1C1*, *GPX2* et dérégulation du complexe *CUL3/KEAP1/NFE2L2*.

Dérégulation des voies de signalisation

Ainsi, malgré leur grande hétérogénéité anatomoclinique, il est actuellement possible d'identifier un nombre restreint de voie de signalisation communément altérées dans une majorité des cancers des VADS [24] (fig. 4.1), et même de les rapprocher, particulièrement pour les tumeurs HPV-, des cancers épidermoïdes pulmonaires qui partagent avec elles d'être majoritairement induites par une forte exposition à la fumée de tabac [18, 23, 25, 26]. À ce propos, des données récentes notent une fréquence significative de mutations de *KRAS* chez les patients HPV+ avec intoxication tabagique supérieure à 10 paquets-années [26].

Prolifération cellulaire et p53/Rb/CDKN2A/CCND1

Tous mécanismes confondus, la voie p53 est inactivée dans au moins 80 % des cancers des VADS (le plus souvent mutations non-sens affectant principalement le domaine de liaison à l'ADN, surexpression/amplification de *MDM2*, délétion de *CDKN2A* avec élimination de p14/ARF qui contrôle négativement Mdm2 et pour les tumeurs HPV+ inactivation par l'oncoprotéine virale E6) [3]. Le rôle essentiel de la voie Rb (rétinoblastome) est souligné par l'inactivation de *CDKN2A* qui code pour les régulateurs du cycle cellulaire p16/INK4A et p14/ARF / INK4B. L'inactivation de *CDKN2A* est relevée dans plus de trois quarts des tumeurs, le plus souvent par délétion ou mécanisme épigénétique, plus rarement par mutations. Dans le cas des tumeurs HPV+, l'inactivation de la voie Rb se fait par inactivation directe de pRB par l'oncoprotéine virale E7, indépendamment de p16/INK4. Enfin, l'amplification de 11q13, locus de *CCND1*, est mise en évidence dans au moins un tiers de tumeurs. Perte de *CDKN2A* et amplification de *CCND1*, non exclusives l'une de l'autre dans les tumeurs des VADS, favorisent la transition G1-S du cycle cellulaire.

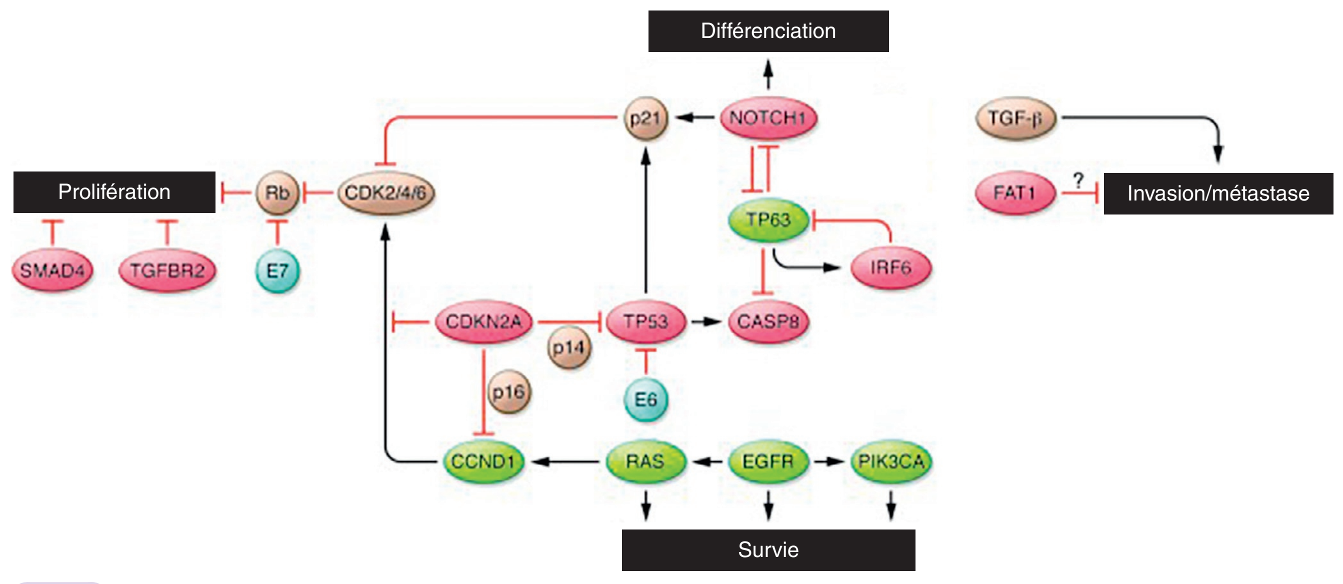


Fig. 4.1.

Schéma des voies canoniques de la cancérogenèse des VADS.
L'ordre précis d'acquisition des différentes altérations génétiques n'est pas totalement clairement statué. Plusieurs gènes peuvent intervenir dans différentes voies.
En rouge : gènes suppresseurs de tumeurs, en vert : oncogènes. D'après [24].

Différenciation terminale et voie Notch/p63

Des mutations inactivatrices de *NOTCH1* sont relevées dans environ 15 % des tumeurs de VADS, chiffre auquel il faut ajouter 3 à 5 % des mutations affectant les autres membres de la famille NOTCH [16, 26]. Notch exerce un rôle central dans la différenciation terminale des couches suprabasales des épithéliums malpighiens, soit directement, soit par le biais des voies Wnt et hedgehog. Une inhibition de l'activité des protéines virales E6 et E7 est aussi démontrée, ce qui en cas d'inhibition de cette voie Notch favoriserait une pression de sélection dans les tumeurs HPV+. L'isoforme ΔNp63, produit du gène *TP63*, agit comme inhibiteur trancriptionnel négatif de *NOTCH1* dans les couches basales des épithéliums stratifiés matures. Son expression s'éteint dans les couches suprabasales permettant l'expression de *NOTCH1*. Sa réexpression dans ces couches suprabasales [27], observée dans un grand nombre de tumeurs des VADS, et qui s'accompagne dans 8 à 10 % des cas de mutations ou d'amplifications de *TP63* [17], exercerait ainsi un effet oncogénique. ΔNp63 exerce aussi des rôles d'inhibition des voies pro-apoptotique (inhibition des p73), d'inhibition des voies de sénescence (inhibition de l'expression de p16/INK4A) et d'activation des voies de signalisation de l'EGFR.

Voies de signalisations mitogènes EGFR/Ras/PIK3CA PTEN/CASP8

La voie PIK3 [28] est très habituellement activée au cours du développement des cancers des VADS par des altérations récurrentes de deux de ses principaux acteurs, Pten qui agit comme régulateur négatif et PIK3CA comme régulateur positif. Les pertes d'hétérozygotie de *PTEN*, plus fréquentes que les pertes bi-alléliques, sont rapportées dans environ 40 % des cas et semblent agir par un effet de dosage [29]. L'amplification de 3q26-28, locus de *PIK3CA*, a été rapportée comme un événement majeur dans la transition dysplasie sévère-cancer invasif [13]. Par ailleurs, les mutations activatrices affectant deux régions de « hot spots » du gène sont maintenant relevées dans de nombreuses études, avec une fréquence pouvant atteindre 30–35 % dans les cancers associés à HPV [28]. Les mutations faux-sens affectant les codons 12, 13 et 61 des gènes de la famille *RAS*, particulièrement *HRAS* dans les tumeurs HPV+ sont rapportées dans 3–5 % des cas. Enfin, des niveaux élevés d'expression d'EGFR sont rapportés dans la majorité des tumeurs, pas toujours en rapport avec une amplification du gène, notée dans 20 à 30 % et indépendamment de la possibilité de forme tronquée (variant EGFRvIII) dont la fréquence et la signification n'ont pas été clairement démontrées.

Adhésion et invasion : voie de signalisation TGFβ/SMAD/FAT1

Le rôle de l'inhibition de la voie de signalisation du TGFβ par pertes de matériel en18q, porteur de gènes du récepteur du TGFβ (*TGFBR2*) et des gènes *SMAD2-4* n'est toujours pas clairement défini dans l'invasion des cancers des VADS. En revanche, les données de plus en plus abondantes faisant état des pertes de fonctions de Fat1, membre de la superfamille des cadhérines grandement impliquées dans la polarité et l'adhérence intercellulaire, par mutations inactivatrices et microdélétions, sont, elles, de plus en plus souvent mises en cause dans l'invasion et la migration des tumeurs des VADS.

Conclusions

L'ensemble des études cliniques et des modèles animaux a mis en évidence, parmi un large panel d'anomalies cytogénétiques/génomiques identifiées dans la tumorigenèse des cancers des VADS : 1/ un nombre restreint d'oncogènes drivers ciblés par des mutations activatrices (PIK3CA, CCND1, EGFR); 2/ le rôle fondamental de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs affectant les voies p53, Rb/INK4/ARF, Notch/p63 et TGBβ/Smad/Fat1. Ces données ont permis une meilleure compréhension des voies impliquées dans le profil évolutif de ces tumeurs, notamment d'éclairer d'un point de vue moléculaire les notions anciennement connues de champ cancérigène et de tumeurs multiples synchrones ou métachrones. Mais il reste à établir une caractérisation moléculaire précise et intégrée de la biologie de ces tumeurs reposant sur un étiquetage particulièrement rigoureux des échantillons analysés en distinguant parfaitement les patients HPV- des patients HPV+ et, chez ces derniers, en ayant une appréciation rigoureuse d'une possible intoxication tabagique confondante.

Références

[1] Bose P, Brockton NT, Dort JC. Head and neck cancer : from anatomy to biology. Int J Cancer 2013 Nov ; 133(9) : 2013–23.

[2] Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. Trends Genet 1993 Apr ; 9(4) : 138–41.

[3] Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. Nat Rev Cancer 2011 Jan ; 11(1) : 9–22.

[4] Jenkins G, O'Byrne KJ, Panizza B, Richard DJ. Genome stability pathways in head and neck cancers. Int J Genomics. 2013 Nov 4. Epub, http://dx.doi.org/10.1155/2013/464720.

[5] Prime SS, Thakker NS, Pring M, Guest PG, Paterson IC. A review of inherited cancer syndromes and their relevance to oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol 2001 ; 37 : 1–16.

[6] Califano J, van der Riet P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, et al. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. Cancer Res 1996 Jun 1 ; 56(11) : 2488–92.

[7] Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium ; clinical implications of multicentric origin. Cancer 1953 Sep ; 6(5) : 963–8.

[8] Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization : evidence and clinical implications. Cancer Res 2003 Apr 15 ; 63(8) : 1727–30.

[9] Braakhuis BJ, Bloemena E, Leemans CR, Brakenhoff RH. Molecular analysis of surgical margins in head and neck cancer : more than a marginal issue. Oral Oncol 2010 Jul ; 46(7) : 485–91.

[10] Abou-Elhamd KE, Habib TN. The flow cytometric analysis of premalignant and malignant lesions in head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol 2007 Apr ; 43(4) : 366–72.

[11] Järvinen AK, Autio R, Kilpinen S, Saarela M, Leivo I, Grénman R, et al. High-resolution copy number and gene expression microarray analyses of head and neck squamous cell carcinoma cell lines of tongue and larynx. Genes Chromosomes Cancer 2008 Jun ; 47(6) : 500–9.

[12] Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. N Engl J Med 2001 Dec 27 ; 345(26) : 1890–900.

[13] Bokmuhl U, Petersen I. DNA ploïdy and chromosomal alterations in head and neck squamous cell carcinoma. Virchows Arch 2002 ; 441 : 541–50.

[14] Gollin SM. Cytogenetic alterations and their molecular genetic correlates in head and neck squamous cell carcinoma : A next generation window to the biology of disease. Genes Chromosomes Cancer 2014 Dec ; 53(12) : 972–90.

[15] Chung CH, Parker JS, Karaca G, Wu J, Funkhouser WK, Moore D, et al. Molecular classification of head and neck squamous cell carcinomas using patterns of gene expression. Cancer Cell 2004 May ; 5(5) : 489–500.

[16] Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, Bettegowda C, Chang K, Li RJ, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. Science 2011 Aug 26 ; 333(6046) : 1154–7.

[17] Stransky N, Egloff AM, Tward AD, Kostic AD, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. Science 2011 Aug 26 ; 333(6046) : 1157–60.

[18] 1 Pickering CR, Zhang J, Yoo SY, Bengtsson L, Moorthy S, Neskey DM, et al. Integrative genomic characterization of oral squamous cell carcinoma identifies frequent somatic drivers. Cancer Discov 2013 Jul ; 3(7) : 770–81 Cancer Discov.

[19] Gaykalova DA, Mambo E, Choudhary A, Houghton J, Buddavarapu K, Sanford, et al. Novel insight into mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. PLoS One 2014 Mar 25 ; 9(3) : e93102.

[20] Sun W, Gaykalova DA, Ochs MF, Mambo E, Arnaoutakis D, Liu Y, et al. Activation of the NOTCH pathway in head and neck cancer. Cancer Res 2014 Feb 15 ; 74(4) : 1091–104.

[21] Rangarajan A, Talora C, Okuyama R, Nicolas M, Mammucari C, Oh H, et al. Notch signaling is a direct determinant of keratinocyte growth arrest and entry into differentiation. EMBO J 2001 Jul 2 ; 20(13) : 3427–36.

[22] Nishikawa Y, Miyazaki T, Nakashiro K, Yamagata H, Isokane M, Goda H, Tanaka H, Oka R. Hamakawa HHuman FAT1 cadherin controls cell migration and invasion of oral squamous cell carci-

noma through the localization of β-catenin. Oncol Rep 2011 Sep ; 26(3) : 587–92.
[23] Walter V, Yin X, Wilkerson MD, Cabanski CR, Zhao N, Du Y, et al. Molecular subtypes in head and neck cancer exhibit distinct patterns of chromosomal gain and loss of canonical cancer genes. PLoS One 2013 ; 8(2) : e56823.
[24] Rothenberg SM, Ellisen LW. The molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. J Clin Invest 2012 Jun 1 ; 122(6) : 1951–7.
[25] Wilkerson MD, Yin X, Hoadley KA, Liu Y, Hayward MC, Cabanski CR, et al. Lung squamous cell carcinoma mRNA expression subtypes are reproducible, clinically important, and correspond to normal cell types. Clin Cancer Res 2010 Oct 1 ; 16(19) : 4864–75.
[26] Seiwert TY, Zuo Z, Keck MK, Khattri A, Pedamallu CS, Stricker TP, et al. Integrative and comparative genomic analysis of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas. Clin Cancer Res. 2014 Jul 23 ; pii : clincanres.3310.2013. [Epub ahead of print].
[27] Yugawa T, Handa K, Narisawa-Saito M, Ohno S, Fujita M, Kiyono T. Regulation of Notch1 gene expression by p53 in epithelial cells. Mol Cell Biol 2007 May ; 27(10) : 3732–42.
[28] Giudice FS, Squarize CH. The determinants of head and neck cancer : Unmasking the PI3K pathway mutations. J Carcinog Mutagen 2013 Aug 2 ; (Suppl 5), pii : 003.
[29] Berger AH, Pandolfi PP. Haplo-insufficiency : a driving force in cancer. J Pathol 2011 Jan ; 223(2) : 137–46.

Génomique des cancers des VADS : altérations génétiques et épigénétiques, modifications de l’expression génétique. Aspects techniques, implications thérapeutiques et perspectives

A. Jung, J. Abecassis, B. Wasylyk

Analyses de données « omics » de cancers des VADS : le passé…

L’émergence progressive, puis l’amélioration de technologies à haut débit (puces à ADN, DNA-seq, RNA-seq, NGS [*Next Generation Sequencing*], etc.) depuis le milieu des années 1990, et la publication de la séquence du génome humain en 2001 [1] ont révolutionné par maints aspects à la fois nos approches et nos possibilités d’investigation de biologie moléculaire. La caractérisation moléculaire des carcinomes épidermoïdes des VADS ne fait pas exception à cette règle, et a été abordée de plusieurs manières. En effet, de nombreuses publications au sujet de ces tumeurs sont disponibles et concernent les analyses de l’expression des transcrits (transcriptome) et des microARNs (miRNome), des aberrations chromosomiques (génomique), des anomalies de méthylation de la chromatine (méthylome) et des mutations de la séquence de l’ADN. Ces études ont généré une quantité considérable de données (dites « omics », dérivé du néologisme anglo-saxon), et ont permis d’approfondir nos connaissances sur les événements moléculaires à l’origine des cancers des VADS. Un résumé des connaissances actuelles pour chacun de ces aspects est présenté dans les paragraphes qui suivent et dans le tableau 4.2.

Modification du patron de méthylation de la chromatine

Les modifications post-traductionnelles de la chromatine, par ajout de radicaux méthyl (ou méthylation), constituent l’un des mécanismes majeurs de la régulation épigénétique de l’expression des gènes. Cette modification chimique concerne les cytosines au sein de régions d’ADN riches en séquence C-G, trouvées abondamment dans les régions de cis-régulation de l’expression des gènes (promoteurs et *enhancers*). La méthylation de ces « îlots CpG » se traduit par une diminution de l’expression des gènes. Au contraire, une hypométhylation favorise l’expression du gène qu’il régule. Ainsi, le patron de méthylation de l’ADN d’une cellule (ou méthylome) permet d’en réguler finement le programme génétique spécifique. Il n’est donc pas surprenant que les perturbations du méthylome participent à la carcinogenèse.

Plusieurs études indépendantes consacrées à l’analyse du méthylome des tumeurs des VADS ont été publiées à ce jour, et font état de résultats contrastés [2–7]. Les résultats majeurs de ces études sont présentés dans le tableau 4.2. La majorité des publications décrivent des différences de patron de méthylation entre tumeurs des VADS et tissus sains, ou entre tumeurs des VADS HPV-positives et négatives. Il semblerait donc que l’étiologie des tumeurs

Tableau 4.2. Tableau récapitulatif des analyses consacrées à l'étude des données génomiques, transcriptomiques, de séquençage, du miRNome, et du méthylome de carcinomes épidermoïdes des VADS.

	Références	Localisation	Conditionnement	Nombre d'échantillons	Techniques	Résultats
Méthylome	Adrian et al., 2006 [2]	VADS toutes localisations	Tissus congelés	37	MSRE microarray assay	Identification de 3 sous-groupes de tumeurs par recherche hiérarchique de groupe basée sur le nombre moyen d'îlots CpG méthylés.
	Marsit et al., 2009 [5]	VADS toutes localisations	42 blocs paraffine + 26 tissus congelés	68 HNSCC vs 11 tissus normaux	Illumina Golden Gate Methylation Bead Arrray	261 loci sont méthylées différentiellement entre tumeurs et tissus sains. Six groupes de tumeurs sont identifiés. Une corrélation est observée entre ces groupes et l'âge des patients et l'étiologie de la tumeur. Aucune association avec le pronostic.
	Worsham et al., 2010 [7]	VADS toutes localisations et modèles cellulaires en culture	Biopsies congelées	2 biopsies + 3 échantillons de cellules en culture	DNA IP + Affymetrix Gene Chip Human Promoter Array	Identification de 231 gènes méthylés dans les cancers des VADS.
	Poage et al., 2011 [6]	VADS toutes localisations	Tissus congelés	138 tumeurs + 18 tissus sains adjacents	Pyroséquençage des séquences LINE-1 et AluYb8 + Illumina Infinium Human Methylation 27 plateform (9 (n = 91 échantillons)	Le niveau global de la méthylation de l'ADN varie en fonction de la localisation tumorale et de l'étiologie (tabac/alcool *vs.* HPV)
	Jithesh et al., 2013 [4]	VADS toutes localisations	Tissus congelés	44 tumeurs + 44 tissus sains adjacents	Illumina Golden Gate Methylation Bead Arrray	Identification de 32 sondes hyperméthylées et 16 sondes hypométhylées dans les tumeurs par rapport au tissus sains. 15 sondes différentiellement méthylées en relation avec la rupture extracapsulaire. Signature de 17 sondes associées avec la survie sans progression.
	Colacino et al., 2013 [3]	VADS toutes localisations	Blocs paraffine	82	Illumina Golden Gate Methylation Bead Arrray	Identification de 6 groupes : groupe 3 : patients HPV+ ; groupe 5 : hypométhylation ; groupes 3 et 4 : hyperméthylation. Pronostic : groupe 3 : meilleur pronostic ; groupe 5 : pronostic le plus mauvais.

miRNome	Avissar et al., 2009 [27]	VADS toutes localisations + 2 lignées cellulaires	Tissus congelés	16 tumeurs + 5 tissus sains	mirVANA (Ambion): 662 miRNAs	12 miARN sont différentiellement exprimés entre tumeurs et tissus sains. Le ratio miR221/miR375 prédit la présence de cellules tumorales avec une bonne sensibilité et spécificité.
	Childs et al., 2009 [9]	VADS toutes localisations	Tissus congelés	8 tumeurs + 8 tissus sains adjacents	Custom miRNA Array (Ambion) 236 miRNAs	L'expression d'un miARNs est augmentée d'un facteur 2, et l'expression de 6 miARNs est diminuée d'un facteur 2, dans 6/8 tumeurs. Une combinaison de l'expression de miR-205 et de let-7d prédit la survie sans progression et la survie globale.
	Lajer et al., 2011 [28]	VADS toutes localisations	Tissus congelés	49 tumeurs + 39 tissus sains	Affymetrix miRNA Array : 847 miRNAs	114 miARNs sont différentiellement exprimés entre tumeurs de la cavité orale et tissus sains ; 38 miARNs sont différentiellement exprimés entre tumeurs laryngées et tissus sains.
	Hui et al., 2010 [10]	VADS toutes localisations	Blocs paraffine	51 tumeurs + 4 tissus sains	TaqMan miRNA assay (Applied): 322 miRNAs	23 miARNs sont surexprimés et 15 miARNs sont réprimés dans les tumeurs par rapport aux tissus sains. 13 miARNs sont associés à la survie sans rechute.
	Kikkawa et al., 2010 [29]	Hypopharynx	Tissus congelés	10 tumeurs + 10 tissus sains adjacents	TaqMan Low density miRNA Panel (Applied) : 365 miRNAs	11 miARNs sont surexprimés et 31 miARNs sont réprimés dans les tumeurs par rapport aux tissus sains.
	Liu et al., 2009 [30]	VADS toutes localisations	Non précisé	10 tumeurs + 10 tissus sains adjacents	TaqMan Low density miRNA Panel (Applied) : 154 iRNAs	Surexpression de miR-31, miR-21, miR-34b, miR-34c, miR-99a, miR-100 dans les cellules tumorales par rapport aux tissus sains.
	Wong et al., 2008 [31]	Langue	Tissus congelés	4 tumeurs + 4 tissus sains adjacents	TaqMan Low density miRNA Panel (Applied) : 156 miRNAs	24 miARNs sont surexprimés dans les tumeurs par rapport aux tissus sains avec un ratio d'au moins 3 ; 13 miARNs sont réprimés dans les tumeurs par rapport au tissus sain avec un ratio d'au moins 3.

(*Suite*)

Tableau 4.2. Suite.

	Références	Localisation	Conditionnement	Nombre d'échantillons	Techniques	Résultats
Génomique	Califano et al., 1996 [15]	VADS toutes localisations	Tissus congelés ou blocs paraffine	34 hyperplasies bénignes + 31 dysplasies + 21 tumeurs	Analyse de séquences microsatellites par PCR	Pertes d'hétérozygotie : Hyperplasies : 9p21 (20 %), 3p21 (16 %), 17p13 (11 %). Dysplasies : 11q13 (29 %), 13q21 (32 %), 14q31 (23 %) Carcinomes in situ : 6p (19 %) ; 8p (21 %) ; 4q26-28 (21 %). Carcinomes invasifs : 6p (38 %) ; 8p (40 %) ; 4q26-28 (47 %).
	Bockmühl et al., 1997 [14]	VADS toutes localisations	Tissus congelés	48 tumeurs + tissus sains (glande salivaire)	Comparative Genomic Hybridation	Délétions partielles ou totales les plus significatives : 3p, 4, 5q6q, 8p, 9p, 11, 13q, 18q, 21q. Amplification les plus significatives : 3q, 11q13, 8q, 9q, 19, 22q, 16p, 17q, 1pter.
	Smeets et al., 2006 [16]	VADS toutes localisations	Tissus congelés	12 tumeurs HPV-négatives et 12 tumeurs HPV-positives	Comparative Genomic Hybridation Array (Bacterial Artificial Chromomes)	Anomalies les plus significatives dans les tumeurs HPV-négatives : Perte en 3p11.2–26.3 ; 5q11.2–35.2 ; 9p21.1–24 ; 18q12.1–23 ; gain en 11q12.1–13.4.
	Rickman et al., 2008 [32]	VADS toutes localisations	Tissus congelés	50 tumeurs métastatiques et 50 tumeurs non métastatiques	Comparative Genomic Hybridation Array (Bacterial Artificial Chromomes)	Anomalies observées dans les tumeurs métastatiques : gains en 4q11–22 et Xq21–28 ; pertes en 11q14–24 et 17p11–12, q11.
Transcritptome	Chung et al., 2004 [17]	VADS toutes localisations	Tissus congelés	55 tumeurs + 5 rechutes + 3 tissus sains (amygdale) + 4 lignées cellulaires	Agilent cDNA microarray	Identification de 4 sous-types moléculaires de tumeurs distincts : la surexpression du TNFα et l'activation de la voie de l'EGFR définissent le sous-groupe de plus mauvais pronostic.
	Rickman et al., 2008 [32]	VADS toutes localisations	Tissus congelés	50 tumeurs métastatiques et 50 tumeurs non métastatiques	Affymetrix HG-U133A 2.0 array	Définition d'une signature moléculaire composée de 4 gènes (2 gènes surexprimés et 2 gènes sous-exprimés) identifiant les patients métastatiques avec un taux de succès de 97 %.
	Walter et al., 2013 [18]	VADS toutes localisations	Tissus congelés	138 tumeurs	Agilent 44 K micraoarray	Identification de 4 sous-groupes moléculaires de tumeurs distincts (*basal*, *mesenchymal*, *atypical*, *classical*), qui présente une bonne corrélation avec ceux identifiés par Chung et al. Les patients HPV-négatif du sous-groupe *atypical* sont de plus mauvais pronostic.

Séquençage	Stransky et al., 2011 [22]	VADS toutes localisations	Tissus congelés	92 tumeurs + prélèvements sanguins appariés	Solution-phase hybrid capture + séquençage génome complet	Les tumeurs HPV-négatives présentent environ 4,8 mutations/mégabase. Taux de mutations observées : TP53 : 62 % ; CDKN2A : 12 % ; HRAS : 5 % ; PTEN : 7 % ; PI3KCA : 8 % ; NOTCH1 : 14 % ; TP63 : 7 % ; IRF6 : 5 %.
	Agrawal et al., 2011 [19]	VADS toutes localisations	Tissus congelés	32 tumeurs	Séquençage d'exome sur plate-forme Illumina (17 tumeurs) ou sur plate-forme SOLiD (15 tumeurs)	Environ 19 mutations/tumeurs. Taux de mutations observées : TP53 : 47 % ; NOTCH1 : 15 % ; CDKN2A : 9 % ; PI3KCA : 6 % ; FBXW7 : 5 % ; HRAS : 4 %.
	Lui et al., 2013 [21]	VADS toutes localisations	Tissus congelés	45 tumeurs supplémentaires à celles incluses dans l'étude de Stransky et al., 2011	Séquençage d'exome sur plate-forme Illumina ; analyse ciblée de mutations dans des voies de signalisation d'intérêt.	30 % des tumeurs présentent des mutations dans des membres de la voie de la PI3K : PI3KCA : 12 % ; PIK3CG : 4 % ; PTEN : 4 % ; PIK3R5 : 2,7 % ; PIK3AP1 : 2,7 % ; AKT2 : 1,3 % ; MTOR : 1,3 %
	Gaykalova et al., 2014 [20]	VADS toutes localisations	Tissus congelés	37 tumeurs + prélèvements sanguins appariés	New Generation Sequencing (NGS ; Plate-forme Illumina) concernant 51 gènes d'intérêt.	Taux de mutations observées : TP53 : 29,7 % ; FGFR3 : 5,4 % ; NOTCH1 : 8,1 %.
	Weinhold et al., 2014 [23]	VADS toutes localisations	Non précisé	29 tumeurs dont les données de séquençage sont disponibles sur le site du TCGA	Analyse du type et de la fréquence des mutations en fonction des régions du génome (zone 3' et 5'-UTR ; enhancer ; promoteurs ; introns, région intergéniques)	Mise en évidence d'une fréquence élevée de mutations dans des régions non codantes de l'ADN, en particulier dans les zones de cis-régulation de l'expression des gènes, au niveau de sites de liaison de facteurs de transcription. Impact probable de ces mutations sur le niveau d'expression des gènes.

des VADS influence la méthylation de la chromatine de manière différentielle selon qu'elle soit alcoolo-tabagique ou virale.

En revanche, aucun enseignement clair ne peut être tiré de la comparaison de ces différents travaux, probablement en raison de l'hétérogénéité des cohortes de patients inclus, la taille parfois limitée de ces cohortes, la diversité des méthodes employées et l'origine des échantillons utilisés (blocs de paraffine ; échantillons congelés). Les études consacrées à l'analyse du méthylome des tumeurs des VADS restent donc, à ce jour, largement exploratoires et descriptives.

Profils d'expression des microARNs

Les microARNs (miARNs) sont des ARNs non codant de petite taille (environ 22 paires de bases) jouant un rôle essentiel dans la régulation de l'expression génique par l'intermédiaire de mécanismes post-transcriptionels. Environ 2 000 miARNs ont été identifiés chez l'homme (http://www.mirbase.org), et chacun régule potentiellement l'expression d'une centaine de gènes. En fonction de leur cible, on distingue des miARNs oncogène ou suppresseur de tumeurs, et la dérégulation de leur expression a été mise en cause dans la formation de nombreuses tumeurs solides. Plusieurs méthodes d'analyse à haut débit (analyse d'expression de gènes par puces à ADN ; séquençage d'ARN [RNAseq]) ont été utilisées, et ont mis à jour la dérégulation de nombreux miARNs, dont l'expression est différentielle entre tissu sain et tumeur des VADS (tableau 4.2). En revanche, peu de microARN identifiés sont communs à ces études. Plusieurs arguments peuvent être avancés pour expliquer cette convergence limitée : la taille des cohortes (de 8 à plus de 80 échantillons) ; l'hétérogénéité de l'échantillonnage en termes de localisation anatomique ; le mode de conservation des échantillons (fixation au formol et inclusion en paraffine ; cryoconservation) ; les plateformes techniques utilisées et les méthodes d'analyses bio-informatiques et statistiques des données. Dans un article de revue, Chen et al. [8] font l'inventaire des miARNs connus pour être différentiellement exprimés dans les tumeurs des VADS. Seuls 11 sont communs à aux moins 4 publications indépendantes. Certaines études proposent une valeur pronostique pour les miARNs identifiés [9–11]. En revanche, l'ensemble de ces résultats doit être interprété avec prudence, dans la mesure où ils émanent d'études rétrospectives, souvent basées sur des cohortes de faible taille. Une validation sur des séries prospectives et homogènes de patients, au moyen de méthodologies standardisées sera nécessaire à l'avenir pour identifier les candidats les plus pertinents.

La mise à jour de miARNs potentiellement impliqués dans l'initiation et la progression tumorales ouvre également le champ sur l'identification de réseaux de gènes dont ils régulent l'expression, et au-delà sur celle des voies de signalisation et mécanismes biologiques dans lesquels ils sont impliqués. L'identification et la validation des ARNm régulés par un miARN d'intérêt constitueront ainsi à l'avenir un défi majeur qui devra se baser sur l'association étroite entre analyses précliniques sur des modèles cellulaires et murin, et analyse de matériel tumoral humain. Enfin, les miARNs peuvent être relargués par la tumeur dans les fluides corporels comme le plasma [12]. L'évaluation de leur présence et/ou de leur concentration sérique est ainsi possible par des approches non invasives. La modification de l'abondance de miARNs circulants consécutivement à un traitement peut donc aisément être mesurée. Cela a concrètement été démontré sur une série de patients atteints d'un cancer des VADS et traités par radiothérapie [13]. Bien que la robustesse de ces résultats doive être validée, ces miARNs constituent à ce titre de nouveaux biomarqueurs potentiels permettant d'évaluer la réponse tumorale en cours de traitement.

Gains et pertes chromosomiques

Plusieurs études ont été consacrées à l'analyse des anomalies génomiques des cancers des VADS, et décrivent en détail les gains et les pertes chromosomiques observées dans ces lésions [14–16]. Ces observations sont résumées dans le tableau 4.2. Les conclusions qui peuvent être tirées de ces travaux sont : i) certaines anomalies observées de manières récurrentes semblent être corrélées à la progression tumorale ; ii) certains gains ou pertes chromosomiques affectent respectivement l'expression d'oncogènes ou de suppresseurs de tumeurs connus ; iii) d'importantes questions biologiques soulevées par ces analyses méritent davantage d'investigation, mais leur transférabilité vers la routine clinique est incertaine, en raison de difficultés techniques liées à la détection des anomalies en question, et du manque de données cliniques solides associant les caractéristiques des patients et la détection de ces anomalies chromosomiques.

Analyses du transcriptome et classification hiérarchique

L'analyse du niveau d'expression de l'ensemble des gènes présents dans le génome, ou transcriptome, a été rendue possible par la mise au point des puces à ADN. Plusieurs plate-formes exploitant cette technologie sont disponibles à l'heure actuelle. La comparaison bio-informatique des gènes les plus différentiellement exprimés dans plusieurs échantillons tumoraux d'une série clinique (par classification hiérarchique) permet de répartir ces échantillons dans différents sous-groupes se caractérisant par une certaine homogénéité (ou signature moléculaire). Cette analyse peut être non supervisée (le regroupement d'échantillons au sein d'un groupe ne se base que sur leur proximité moléculaire) ou supervisée (les groupes sont prédéfinis à l'avance selon un critère pathologique ou clinique d'intérêt, comme le stade tumoral, la localisation tumorale, la réponse au traitement, le pronostic, le tabagisme…). Une première étude de cette nature, concernant 60 échantillons tumoraux des VADS cryoconservés, a fait l'objet d'une publication par l'équipe de Chung et al. en 2004 [17]. Cette analyse non supervisée met en évidence quatre groupes de patients distincts (tableau 4.2). Une étude beaucoup plus récente [18] utilisant une approche très similaire dans son concept, sur une cohorte de taille plus importante (138 patients) décrit également quatre sous-groupes de patients (tableau 4.2). Les quatre sous-groupes décrits dans ces deux études indépendantes présentent d'importantes similarités moléculaires. En revanche, les analyses de survie conduites sur ces groupes aboutissent à des conclusions contradictoires.

Séquençage à haut débit et identifications de mutations de l'ADN

L'amélioration de l'efficacité, de la résolution et de la rapidité des techniques de séquençage de l'ADN à haut débit, associée à la diminution de leur coût, a permis à plusieurs études consacrées à l'analyse des mutations dans les cancers des VADS de voir le jour [19–22]. Ces études concernent soit le séquençage du génome entier, soit celui de l'exome (ADN codant). Le nombre de patients inclus dans ces études varie de 32 à 92. Toutes ces analyses confirment que le gène le plus fréquemment muté dans les cancers des VADS est *TP53* (29 à 62 % des tumeurs). De plus, elles mettent à jour le fait que le gène *NOTCH1* est muté dans 7 à 15 % des tumeurs selon les études, mettant en exergue la dérégulation de mécanismes biologiques impliqués dans la différenciation des kératinocytes. De plus, ces travaux convergent également sur le fait que jusqu'à 30 % des carcinomes épidermoïdes des VADS présentent au moins une mutation affectant l'un des membres de la voies de signalisation de la phosphoinositide-3 kinase (PI3K). Ces mutations concernent notamment les gènes *PI3KCA*, *PI3KCG*, *PTEN*, *AKT2*, *MTOR*.

Le séquençage de plusieurs échantillons tumoraux, incluant 29 tumeurs des VADS, a démontré que les mutations de la séquence de l'ADN peuvent également impliquer les séquences promotrices des gènes et affecter la régulation de l'expression de gènes par les facteurs de transcription se liant à ces séquences [23].

L'ensemble de ces résultats sont très prometteurs et présentent un grand intérêt d'un point de vue thérapeutique : les mutations de la séquence de l'ADN sont stables, et spécifiques du type tumoral concerné. De plus, certaines protéines mutées peuvent être la cible d'inhibiteurs pharmacologiques (par exemple Raf^{V600E}, Bcr-Abl). Dans le cas des VADS, le statut mutationnel de PI3K pourra s'avérer être un potentiel biomarqueur prédictif de la réponse aux thérapies incluant des inhibiteurs pharmacologiques de la voie de la PI3K, dont un grand nombre sont actuellement développés par l'industrie pharmaceutique, et évalués dans le cadre d'essais cliniques précoces et tardifs.

Analyses intégrées des données « omics » : l'avenir ?

L'ensemble des études discutées dans les paragraphes précédents concernent des analyses de données « omics » d'un seul type (transcriptome, miRNome, méthlylome, etc.). Les espoirs de transfert de ces découvertes vers la routine clinique, par l'identification de familles moléculaires solides et pertinentes de tumeurs, de biomarqueurs pronostiques et/ou prédictifs (à l'instar de la caractérisation moléculaire des cancers mammaire [24, 25]) restent lettre morte à ce jour. Ces analyses mettent à jour l'extraordinaire complexité des mécanismes moléculaires sous-tendant l'initiation et la progression des cancers des VADS, et reflètent vraisemblablement l'hétérogénéité inter- comme intratumorale.

L'ensemble des mécanismes de régulation de l'expression des gènes étudiés et présentés ici sont peut-être à tort étudiés de manière indépendantes les uns des autres, alors

qu'il est vraisemblable qu'ils exercent des fortes influences les uns sur les autres. On peut donc ainsi imaginer qu'une analyse globale et intégrée de plusieurs jeux de ces données puisse permettre d'identifier des signatures moléculaires plus robustes et/ou plus pertinentes d'un point de vue biologique et clinique. À titre d'exemple, nous avons réalisé une analyse intégrant des données de transcriptome, miRNome, méthylome et des anomalies chromosomiques, en comparant un groupe de patients ayant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse suivie d'une radio- ou radiochimiothérapie, et étant exempts de toute progression carcinologique à l'issue d'un suivi clinique d'au moins 36 mois, à un groupe de patients ayant bénéficié du même traitement mais chez lesquels une métastase à distance survenue en premier événement a été diagnostiquée au cours de ce même délai. Ceci nous a permis de mettre en évidence un sous-groupe de tumeurs agressives dites « R1 », se caractérisant par la survenue rapide de métastases à distance, et par une grande homogénéité moléculaire du point de vue du méthylome, du transcriptome et du miRNome [11]. Les voies de signalisation les plus impactées par ces anomalies génétiques concernent les processus de transition épithélio-mésenchymateuse, d'adhérence cellule-cellule, de réponse immunitaire et de régulation de l'apoptose. Bien que la robustesse clinique de ces résultats ainsi que leur pertinence biologique doivent encore faire l'objet de validation, nous pensons que ce genre d'approche intégrant plusieurs jeux de données indépendant devrait permettre de mettre en lumière les gènes candidats les plus significatifs, ainsi que les voies de signalisation dans lesquelles ils jouent un rôle, et ce malgré l'hétérogénéité des cancers des VADS et les biais expérimentaux.

De très nombreuses données « omic » de diverses sources (séquence d'ADN, expression de transcrits et de miARNs, patron de méthylation, aberrations chromosomiques, etc.) et concernant une très large collection de tumeurs sont désormais rendus disponibles au niveau de plate-formes en ligne par des consortiums internationaux tels « the Sanger Cancer Genome Project » (http://cancergenome.nih.gov/abouttcga/overview), « International Cancer Genome Consortium » (ICGC ; https://icgc.org/) et « The Cancer Genome Atlas » (TCGA ; http://cancergenome.nih.gov/). À titre d'exemple, les données obtenues à partir d'au moins un type d'analyse « omic » et concernant 528 tumeurs des VADS sont accessibles sur le site internet du TCGA à ce jour. Il est donc probable que l'analyse conjointe et intégrée de ces différents niveaux de régulation de l'expression des gènes, sur une collection de tumeurs de taille importante, sera à même de passer outre les limitations habituelles inhérentes aux analyses consacrées à un seul jeu de données (« mono-omic ») et basées sur l'exploitation d'un plus faible nombre d'échantillons. Il est donc raisonnable d'espérer que de croiser l'analyse intégrée de signatures moléculaires disponibles avec les données pathologiques et cliniques également accessibles en ligne contribuera à identifier des groupes de tumeurs homogènes d'un point de vue moléculaire, et à mettre à jour les liens entre les anomalies génomiques identifiées et le phénotype tumoral. L'un des défis à l'avenir, conséquence de l'hétérogénéité intrinsèque des tumeurs, sera l'identification, au sein d'échantillons tumoraux, de la signature moléculaire de clones plus agressifs, responsables de la résistance aux traitements et de la survenue de rechutes. Ce sont ces clones qu'il conviendrait de cibler afin d'assurer le contrôle de la maladie. Enfin, il est probable que les analyses « omics » identifieront des types moléculaires de lésions qui transcendent la logique traditionnelle d'organe, et que l'on puisse envisager de les traiter en tant qu'entité biologique. Les outils de bio-informatiques rendant possibles ces travaux sont disponibles [26] et seront régulièrement améliorés. Seule une approche multidisciplinaire et intégrant également les moyens humains (médecins, chercheurs, bio-informaticiens, mathématiciens, etc.) assurera la réalisation et le succès des tentatives à venir.

Références

[1] Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001 Feb 15 ; 409(6822) : 860–921 PubMed PMID : 11237011.

[2] Adrien LR, Schlecht NF, Kawachi N, Smith RV, Brandwein-Gensler M, Massimi A, et al. Classification of DNA methylation patterns in tumor cell genomes using a CpG island microarray. Cytogenet Genome Res 2006 ; 114(1) : 16–23 PubMed PMID : 16717445. eng.

[3] Colacino JA, Dolinoy DC, Duffy SA, Sartor MA, Chepeha DB, Bradford CR, et al. Comprehensive analysis of DNA methylation in head and neck squamous cell carcinoma indicates differences by survival and clinicopathologic characteristics. PLoS One 2013 ; 8(1) : e54742 PubMed PMID : 23358896. eng.

[4] Jithesh PV, Risk JM, Schache AG, Dhanda J, Lane B, Liloglou T, et al. The epigenetic landscape of oral squamous cell carcinoma. Br J Cancer 2013 Feb 5 ; 108(2) : 370–9 PubMed PMID : 23287992. Pubmed Central PMCID : 3566828.

[5] Marsit CJ, Christensen BC, Houseman EA, Karagas MR, Wrensch MR, Yeh RF, et al. Epigenetic profiling reveals etiologically distinct patterns of DNA methylation in head and neck squamous cell carcinoma. Carcinogenesis 2009 Mar ; 30(3) : 416–22 PubMed PMID : 19126652. eng.

[6] Poage GM, Houseman EA, Christensen BC, Butler RA, Avissar-Whiting M, McClean MD, et al. Global hypomethylation identifies Loci targeted for hypermethylation in head and neck cancer. Clin

Cancer Res 2011 Jun 1; 17(11):3579–89, PubMed PMID : 21505061. Pubmed Central PMCID : 3107873.

[7] Worsham MJ, Chen KM, Stephen JK, Havard S, Benninger MS. Novel approaches to global mining of aberrantly methylated promoter sites in squamous head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 2010 Jul; 143(1) : 116–21 21 e1-19. PubMed PMID : 20620629. eng.

[8] Chen D, Cabay RJ, Jin Y, Wang A, Lu Y, Shah-Khan M, et al. MicroRNA Deregulations in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. Journal of oral & maxillofacial research 2013; 4(1) : e2 PubMed PMID : 24422025. Pubmed Central PMCID : 3886106.

[9] Childs G, Fazzari M, Kung G, Kawachi N, Brandwein-Gensler M, McLemore M, et al. Low-level expression of microRNAs let-7d and miR-205 are prognostic markers of head and neck squamous cell carcinoma. Am J Pathol 2009 Mar; 174(3) : 736–45 PubMed PMID : 19179615. eng.

[10] Hui AB, Lenarduzzi M, Krushel T, Waldron L, Pintilie M, Shi W, et al. Comprehensive MicroRNA profiling for head and neck squamous cell carcinomas. Clin Cancer Res 2010 Feb 15; 16(4) : 1129–39, PubMed PMID : 20145181. Epub 2010/02/11. eng.

[11] Jung AC, Job S, Ledrappier S, Macabre C, Abecassis J, de Reynies A, et al. A poor prognosis subtype of HNSCC is consistently observed across methylome, transcriptome, and miRNome analysis. Clin Cancer Res 2013 Aug 1; 19(15) : 4174–84, PubMed PMID : 23757353.

[12] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. Proc Natl Acad Sci U S A 2008 Jul 29; 105(30) : 10513–8, PubMed PMID : 18663219. Pubmed Central PMCID : 2492472.

[13] Summerer I, Niyazi M, Unger K, Pitea A, Zangen V, Hess J, et al. Changes in circulating microRNAs after radiochemotherapy in head and neck cancer patients. Radiat Oncol 2013; 8 : 296 PubMed PMID : 24373621. Pubmed Central PMCID : 3882107.

[14] Bockmuhl U, Petersen S, Schmidt S, Wolf G, Jahnke V, Dietel M, et al. Patterns of chromosomal alterations in metastasizing and nonmetastasizing primary head and neck carcinomas. Cancer Res 1997 Dec 1; 57(23) : 5213–6, PubMed PMID : 9393736.

[15] Califano J, van der Riet P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, et al. Genetic progression model for head and neck cancer : implications for field cancerization. Cancer Res 1996 Jun 1; 56(11) : 2488–92 PubMed PMID : 8653682. Epub 1996/06/01. eng.

[16] Smeets SJ, Braakhuis BJ, Abbas S, Snijders PJ, Ylstra B, van de Wiel MA, et al. Genome-wide DNA copy number alterations in head and neck squamous cell carcinomas with or without oncogene-expressing human papillomavirus. Oncogene 2006 Apr 20; 25(17) : 2558–64 PubMed PMID :16314836. Epub 2005/11/30. eng.

[17] Chung CH, Parker JS, Karaca G, Wu J, Funkhouser WK, Moore D, et al. Molecular classification of head and neck squamous cell carcinomas using patterns of gene expression. Cancer Cell 2004 May; 5(5) : 489–500, PubMed PMID : 15144956. Epub 2004/05/18. eng.

[18] Walter V, Yin X, Wilkerson MD, Cabanski CR, Zhao N, Du Y, et al. Molecular subtypes in head and neck cancer exhibit distinct patterns of chromosomal gain and loss of canonical cancer genes. PLoS One 2013; 8(2) : e56823, PubMed PMID : 23451093. Pubmed Central PMCID : 3579892.

[19] Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, Bettegowda C, Chang K, Li RJ, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. Science 2011 Aug 26; 333(6046) : 1154–7 PubMed PMID : 21798897. Pubmed Central PMCID : 3162986.

[20] Gaykalova DA, Mambo E, Choudhary A, Houghton J, Buddavarapu K, Sanford T, et al. Novel insight into mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. PLoS One 2014; 9(3) : e93102 PubMed PMID : 24667986. Pubmed Central PMCID : 3965530.

[21] Lui VW, Hedberg ML, Li H, Vangara BS, Pendleton K, Zeng Y, et al. Frequent mutation of the PI3K pathway in head and neck cancer defines predictive biomarkers. Cancer discovery. 2013 Apr 25 PubMed PMID : 23619167.

[22] Stransky N, Egloff AM, Tward AD, Kostic AD, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. Science 2011 Aug 26; 333(6046) : 1157–60, PubMed PMID : 21798893. Pubmed Central PMCID : 3415217.

[23] Weinhold N, Jacobsen A, Schultz N, Sander C, Lee W. Genome-wide analysis of noncoding regulatory mutations in cancer. Nature genetics; 2014 Sep 28, PubMed PMID : 25261935.

[24] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000 Aug 17; 406(6797) : 747–52, PubMed PMID : 10963602.

[25] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A 2001 Sep 11; 98(19) : 10869–74, PubMed PMID : 11553815. Pubmed Central PMCID : 58566.

[26] Kristensen VN, Lingjaerde OC, Russnes HG, Vollan HK, Frigessi A, Borresen-Dale AL. Principles and methods of integrative genomic analyses in cancer. Nature reviews 2014 May; 14(5) : 299–313, PubMed PMID : 24759209.

[27] Avissar M, Christensen BC, Kelsey KT, Marsit CJ. MicroRNA expression ratio is predictive of head and neck squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res 2009 Apr 15; 15(8) : 2850–5, PubMed PMID : 19351747. Epub 2009/04/09. eng.

[28] Lajer CB, Nielsen FC, Friis-Hansen L, Norrild B, Borup R, Garnaes E, et al. Different miRNA signatures of oral and pharyngeal squamous cell carcinomas : a prospective translational study. Br J Cancer 2011 Mar 1; 104(5) : 830–40, PubMed PMID : 21326242. eng.

[29] Kikkawa N, Hanazawa T, Fujimura L, Nohata N, Suzuki H, Chazono H, et al. miR-489 is a tumour-suppressive miRNA target PTPN11 in hypopharyngeal squamous cell carcinoma (HSCC). Br J Cancer 2010 Sep 7; 103(6) : 877–84 PubMed PMID : 20700123. eng.

[30] Liu X, Chen Z, Yu J, Xia J, Zhou X. MicroRNA profiling and head and neck cancer. In : Comparative and functional genomics. 2009. p. 837514, PubMed PMID : 19753298. eng.

[31] Wong TS, Liu XB, Wong BY, Ng RW, Yuen AP, Wei WI. Mature miR-184 as Potential Oncogenic microRNA of Squamous Cell Carcinoma of Tongue. Clin Cancer Res 2008 May 1; 14(9) : 2588–92 PubMed PMID : 18451220. Epub 2008/05/03. eng.

[32] Rickman DS, Millon R, De Reynies A, Thomas E, Wasylyk C, Muller D, et al. Prediction of future metastasis and molecular characterization of head and neck squamous-cell carcinoma based on transcriptome and genome analysis by microarrays. Oncogene 2008 Nov 20; 27(51) : 6607–22 PubMed PMID : 18679425.

Biologie des cancers HPV-induits

V. Dalstein, A. Beby-Defaux, P. Soussan, J.-L. Prétet

L'implication des papillomavirus humains (HPV) dans une fraction des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) a été suspectée il y a une trentaine d'années [1] et a depuis été largement confirmée, ce qui a conduit à leur classement dans les monographies de l'IARC (tableau 4.3) [2]. Ces cancers HPV-induits concernent notamment des localisations oropharyngées et tout particulièrement la région amygdalienne.

Papillomavirus humains et oncogenèse

Structure et classification

Les papillomavirus sont de petits virus nus dont le génome est constitué d'un ADN double brin circulaire de 8 000 paires de bases comportant une région précoce E (pour *Early*) codant les protéines E1, E2, E4, E5, E6 et E7, une région tardive L (pour *Late*) codant les protéines de capside L1 et L2 et une région non codante appelée LCR (pour *Long Control Region*), qui contrôle la réplication de l'ADN viral et qui abrite le promoteur des gènes viraux précoces.

Les papillomavirus appartiennent à la famille des *Papillomaviridae* qui est subdivisée en genres, espèces, types et variants [3]. Parmi les 170 types qui infectent spécifiquement l'Homme, une quarantaine appartenant au genre alpha infecte préférentiellement les muqueuses, dont 15 sont associés au développement de lésions précancéreuses et cancéreuses et sont appelés HPV à haut risque (HPV-HR). C'est l'HPV-HR de type 16 qui est le plus fréquent dans les cancers des VADS, représentant environ 90 % des génotypes HPV retrouvés [4].

Tableau 4.3. Implication des HPV dans la carcinogenèse des VADS.
Adapté de la liste des agents classés par les monographies de l'IARC, volumes 1-111, par localisation tumorale.

Localisation tumorale	Agent carcinogène avec preuves **suffisantes** chez l'Homme	Agent carcinogène avec preuves **limitées** chez l'Homme
Cavité orale	Papillomavirus humain de type 16	Papillomavirus humain de type 18
Pharynx	Papillomavirus humain de type 16	
Amygdale	Papillomavirus humain de type 16	
Larynx		Papillomavirus humain de type 16

(Source : http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php. Dernière mise à jour : 21 octobre 2014.)

Réplication et cycle viral

La réplication des HPV, dépendante de la différenciation cellulaire, a lieu dans les épithéliums malpighiens. Le virus pénètre dans les cellules basales, soit à la faveur d'une zone micro-anatomique particulière qui les rend facilement accessibles (jonction squamo-cylindrique du col de l'utérus et de la région anale, et possiblement épithélium réticulé des cryptes tonsillaires), soit à la faveur d'une brèche tissulaire. La réplication virale se déroule en :

- une phase d'établissement dans les cellules basales qui permet la réplication de l'ADN viral épisomal sous l'action de E1 et E2 ;
- une phase de maintenance des génomes viraux au fur et à mesure des divisions des cellules hôtes ;
- une phase d'amplification des génomes viraux, associée à la production de capsides virales qui a lieu uniquement dans les cellules épithéliales les plus différenciées. Les nouveaux virions sont libérés lors de la desquamation des cellules épithéliales superficielles [5]. L'infection peut être latente et/ou abortive. La production de virions n'est pas un prérequis à la transformation cellulaire.

Carcinogenèse HPV-induite : d'après le modèle du col de l'utérus

Les similarités retrouvées concernant l'expression génique, les aberrations chromosomiques et les profils de méthylation entre cancers HPV-induits des VADS et du col de l'utérus sont en faveur de voies de carcinogenèse communes [6]. La carcinogenèse associée aux HPV est liée à la surexpression des oncoprotéines virales E6 et E7. Elle résulte le plus souvent de l'intégration du génome viral dans le génome cellulaire, sa linéarisation préalable conduisant à la rupture du cadre de lecture qui a lieu le plus souvent dans le gène *E2* induisant

donc la perte d'expression de la protéine E2. La répression du promoteur viral précoce exercée par E2 est alors abolie, permettant la surexpression de E6 et E7, qui vont respectivement dégrader les suppresseurs de tumeurs p53 [7] et pRb [8]. La dérégulation des points de contrôle du cycle cellulaire qui s'ensuit entraîne une surexpression de l'inhibiteur du cycle cellulaire p16^{INK4A} [9]. En interagissant avec plus d'une centaine de partenaires cellulaires, les oncoprotéines virales E6 et E7 vont déréguler de nombreux processus cellulaires, conduisant progressivement à l'immortalisation et à la transformation de la cellule infectée [5].

Histoire naturelle des infections orales/tonsillaires à HPV-HR et progression lésionnelle

Le niveau de connaissance de l'histoire naturelle de l'infection orale et tonsillaire à HPV et des lésions oropharyngées (pré)cancéreuses HPV-induites est encore relativement faible.

Prévalence et incidence des infections orales/tonsillaires à HPV

Les données disponibles concernent essentiellement les infections de la cavité orale, évaluées par gargarisme, rinçage ou plus rarement écouvillonnage. Les infections intéressant spécifiquement le tissu amygdalien sont beaucoup plus délicates à mettre en évidence et il n'existe pas actuellement de données fiables. La détection des infections orales à HPV donne une estimation très approximative, sans doute surestimée, de la fréquence de l'infection des cryptes tonsillaires par ces virus.

La prévalence des infections orales à HPV sont variables selon la population étudiée, le type d'échantillon prélevé et la technique de détection utilisée [6, 10]. Quoi qu'il en soit, la prévalence des infections orales semble constamment plus faible que celle des infections du col de l'utérus. L'HPV16 reste le génotype prédominant. Les données les plus fiables proviennent d'une étude effectuée aux États-Unis à partir de gargarismes chez 5 579 hommes et femmes de 14 à 69 ans représentatifs de la population générale (NHANES), qui donne une prévalence de l'ordre de 3,7 % pour les HPV-HR et de 1 % pour HPV16 [11]. Cette étude rapporte une prévalence environ trois fois plus importante chez les hommes que chez les femmes (10,1 % versus 3,6 %), avec une différence encore plus marquée pour HPV16 (1,6 versus 0,3 %). La distribution en fonction de l'âge semble bimodale, avec un premier pic à 30–34 ans plus tardif que dans les infections cervico-utérines mais proche de ce que l'on peut observer pour les infections HPV anales et péniennes, et un second pic vers 60–64 ans.

Par ailleurs, la prévalence apparaît plus importante chez les sujets consultant pour infection sexuellement transmissible [12, 13], chez les sujets infectés par le VIH [14] ou encore chez les femmes enceintes [15].

En ce qui concerne l'incidence des infections orales à HPV, l'étude HIM réalisée sur une population masculine recrutée au Mexique, au Brésil et aux États-Unis rapporte une incidence annuelle de 1,7 % pour les HPV HR et de 0,6 % pour HPV16 [16]. D'autres études ont rapporté des chiffres un peu plus élevés, jusqu'à environ 8 % [17, 18].

Facteurs de risque, clairance et persistance des infections orales/tonsillaires à HPV

Comme pour les infections génitales, le risque d'acquisition d'une infection orale à HPV semble fortement lié au comportement sexuel (nombre de partenaires, rapports oro-génitaux) [11, 19]. Peu de données sont connues concernant la clairance et la persistance de l'infection orale et aucune pour l'infection spécifiquement tonsillaire. Le taux de clairance des infections orales serait au moins équivalent, voire supérieur, à celui des infections du col de l'utérus [14, 20]. Dans l'étude HIM, la durée médiane d'infection est de 6,3 mois pour les HPV HR et 7,3 mois pour HPV16 [16]. Dans un groupe de femmes enceintes suivies pendant 6 ans, la persistance d'HPV16 était de 18,6 mois en moyenne (2,1 à 81,2 mois) [15]. La consommation de tabac, l'âge plus élevé et le sexe masculin apparaissent comme des facteurs qui favoriseraient la persistance de l'infection [14, 16, 21, 22].

Progression lésionnelle associée aux infections HPV-HR au niveau oropharyngé

L'existence de lésions précancéreuses de sévérité croissante comme celles du col de l'utérus ou des autres sites ano-génitaux est supposée mais n'a pas été démontrée au niveau oropharyngé. L'observation histologique de lésions dysplasiques HPV-induites au niveau de l'amygdale a été rapportée dans très peu d'études, sur de petits nombres de sujets et il s'agissait le plus souvent de dysplasies adjacentes

à du tissu cancéreux [23, 24, 25]. L'origine de ces lésions HPV-induites pourrait se situer en profondeur des cryptes amygdaliennes, mais cela reste à confirmer.

Identification des cancers des VADS HPV-induits

Des techniques très variables ont été utilisées dans la littérature pour identifier les cancers HPV-induits. Des détails, concernant les caractéristiques de ces différentes techniques, sont présentés dans le tableau 4.4. Ces différentes techniques, utilisées seules ou en association, sont également plus ou moins pertinentes pour détecter les infections HPV biologiquement actives et donc pour conclure à la causalité de l'infection HPV dans le développement tumoral [26]. Or, la caractérisation fiable des cancers des VADS HPV-induits est cruciale car elle a un impact en termes de pronostic et dans un avenir proche en termes de traitement.

La sérologie HPV n'a que peu d'intérêt car la réponse sérologique anti-HPV est un reflet peu fiable de l'infection des muqueuses par ces virus. Il n'existe actuellement pas de test de sérologie standardisé commercial. Les tests « maison » utilisent le plus souvent des antigènes provenant de protéines de capside recombinantes formant des pseudo-particules virales appelées VLP (*virus-like particules*). La réponse anti-VLP est spécifique d'un type d'HPV mais il existe des réactions

Tableau 4.4. Méthodes de détection des infections à HPV dans les cancers des VADS.

Type de méthode	Prélèvement à fournir	Échantillon analysé (préparé à partir du prélèvement fourni)	Cible détectée	Caractéristiques
Immunohistochimie p16 ^{INK4A}	Tissu tumoral fixé au formol inclus en paraffine	Coupe tissulaire sur lame	Protéine cellulaire p16^{INK4A}	Sensible Peu spécifique Marqueur indirect de l'activité virale, risque de faux positifs
Hybridation in situ ADN HPV	Tissu tumoral fixé au formol inclus en paraffine	Coupe tissulaire sur lame	ADN HPV	Peu sensible Très spécifique Pas d'information sur l'activité transcriptionnelle du virus
Hybridation in situ ARN HPV (RNAscope®)	Tissu tumoral fixé au formol inclus en paraffine	Coupe tissulaire sur lame	ARNm E6/E7 HPV	Très sensible Très spécifique Preuve de l'activité transcriptionnelle du virus Nouvelle technique, évaluation en cours
Amplification de l'ADN HPV par PCR (« génotypage HPV »)	– Tissu tumoral frais – Tissu tumoral congelé – Tissu tumoral fixé au formol inclus en paraffine	Extrait ADN	ADN HPV	Très sensible Spécifique Pas d'information sur l'activité transcriptionnelle du virus Nombreuses méthodes disponibles (amorces consensus ou spécifiques de types)
Amplification de l'ARNm HPV par RT-PCR ou NASBA	– Tissu tumoral frais en milieu RNAlater – Tissu tumoral congelé – Tissu tumoral fixé au formol inclus en paraffine	Extrait ARN	ARNm E6/E7 HPV	Très sensible Très spécifique Preuve de l'activité transcriptionnelle du virus Considéré comme le *gold standard* du statut HPV
Sérologie HPV	Sang périphérique	Sérum	Anticorps anti-VLP	Non adéquat pour la détermination du statut HPV

croisées entre papillomavirus phylogénétiquement proches. Ces tests sérologiques ont essentiellement un intérêt épidémiologique [27].

D'une part, il existe des techniques utilisées couramment par les anatomopathologistes, comme la détection de la surexpression de la protéine $p16^{NK4A}$ par immunohistochimie et la détection de l'ADN HPV par hybridation in situ. La détection de $p16^{INK4A}$ a été largement utilisée dans la littérature comme marqueur indirect d'infection à HPV active. Cependant, la pertinence de la positivité p16 est débattue car elle conduit à un taux non négligeable de faux positifs (surexpression qui n'est pas liée à une infection à HPV). Cette technique indirecte, relativement facile à mettre en œuvre, peut rester intéressante dans le contexte d'études épidémiologiques, mais elle est plus discutable en application clinique si elle est utilisée isolément [28, 29]. La détection de l'ADN HPV par hybridation in situ est une technique qui permet la mise en évidence du génome viral mais qui est peu sensible et qui peut poser des problèmes d'interprétation [30]. Une nouvelle technique d'hybridation in situ, le RNAscope® HPV, qui détecte les ARNm E6/E7, paraît très prometteuse mais est encore en cours d'évaluation [31].

D'autre part, il existe des techniques utilisées par les virologues et les biologistes moléculaires, qui sont la détection de l'ADN d'HPV par PCR et la détection des ARNm E6 et/ou E7 d'HPV par techniques d'amplification (RT-PCR ou NASBA). La détection de l'ADN d'HPV par PCR permet la mise en évidence du génome viral avec une excellente sensibilité, mais ne suffit pas car elle n'apporte pas de preuve de l'activité transcriptionnelle du virus. En effet, des études de survie ont montré que les patients porteurs de tumeurs ADN+/ARN- avaient le même pronostic que ceux portant des tumeurs ADN- [32]. C'est la détection des ARNm E6 et/ou E7 d'HPV qui est considérée comme le *gold standard*, apportant la preuve de l'activité transcriptionnelle du virus et permettant la classification la plus fiable des tumeurs des VADS HPV-induites [26]. Ces techniques sont applicables sur tissus frais déposés dans un milieu de conservation des ARN ou sur tissus congelés [32], et plus récemment sur tissus inclus en paraffine [33].

Enfin, certaines publications ont montré l'intérêt de l'utilisation combinée de deux techniques, notamment la détection de p16 suivie d'une détection ADN HPV, soit par HIS soit par PCR [34, 35]. Cette stratégie combinée présente l'intérêt d'identifier les cancers HPV-induits de façon pertinente, sans avoir à effectuer des tests sur ARN.

Conclusion

La biologie des cancers des VADS HPV-induits est encore relativement mal connue, par comparaison à celle des cancers du col de l'utérus ou même des autres cancers ano-génitaux HPV-induits, probablement en partie en raison des difficultés d'échantillonnage à des fins de recherche. Cependant, le renforcement récent de l'intérêt pour ce sous-groupe de cancers des VADS devrait conduire rapidement à des progrès significatifs dans ce domaine.

Il est vraisemblable que l'évolution des pratiques sexuelles soit à l'origine d'une augmentation significative des infections orales/tonsillaires à HPV et donc de l'incidence des cancers oropharyngés HPV-induits, qui est d'autant plus remarquable dans certains pays qu'elle s'est accompagnée d'une diminution de la consommation de tabac et d'alcool et des cancers des VADS associés à ces facteurs de risque.

Enfin, il devient nécessaire d'établir un consensus sur le(s) type(s) de test(s) à réaliser pour définir le statut HPV des cancers des VADS, pour voir le développement de tests adaptés, standardisés et validés. Cela semble un prérequis indispensable dans l'optique d'une utilisation clinique du statut HPV, notamment pour adapter à terme la prise en charge thérapeutique. Le recours aux techniques de biologie moléculaire semble inévitable et devrait être facilement réalisable, soit par les laboratoires de virologie qui utilisent ces techniques en routine, soit par les plateformes régionales de génétique moléculaire des cancers mises en place par l'INCa sur tout le territoire.

Références

[1] Syrjänen KJ, Pyrhönen S, Syrjänen SM, Lamberg MA. Immunohistochemical demonstration of human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. Br J Oral Surg 1983 ; 21 : 147–53.

[2] http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php (Page consultée le 28/11/2014).

[3] Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology 2010 ; 401 : 70–9.

[4] Lacau St Guily J, Jacquard AC, Prétet JL, Haesebaert J, Beby-Defaux A, Clavel C, et al. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France–The EDiTH VI study. J Clin Virol 2011 ; 51 : 100–4.

[5] Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine 2012 ; 30(Suppl 5) : F55–70.

[6] Gillison ML, Castellsagué X, Chaturvedi A, Goodman MT, Snijders P, Tommasino M, et al. Eurogin Roadmap : comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. Int J Cancer 2014 ; 134 : 497–507.
[7] Scheffner M, Huibregtse JM, Vierstra RD, Howley PM. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. Cell 1993 ; 75 : 495–505.
[8] Jones DL, Thompson DA, Munger K. Destabilization of the RB tumor suppressor protein and stabilization of p53 contribute to HPV type 16 E7-induced apoptosis. Virology 1997 ; 239 : 97–107.
[9] Munger K, Gwin TK, McLaughlin-Drubin ME. p16 in HPV-associated cancers. Oncotarget 2013 ; 411 : 1864–5.
[10] 1 Kreimer AR, Bhatia RK, Messeguer AL, González P, Herrero R, Giuliano AR. Oral human papillomavirus in healthy individuals : a systematic review of the literature. Sex Transm Dis 2010 ; 37 : 386–91.
[11] Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, Kahle L, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. JAMA 2012 ; 307 : 693–703.
[12] Nakashima K, Shigehara K, Kawaguchi S, Wakatsuki A, Kobori Y, Nakashima K, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in the oropharynx and urine among sexually active men : a comparative study of infection by papillomavirus and other organisms, including Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma spp., and Ureaplasma spp. BMC Infect Dis 2014 ; 14 : 43.
[13] Colon-López V, Quiñones-Avila V, Del Toro-Mejías LM, Reyes K, Rivera ME, Nieves K, et al. Oral HPV infection in a clinic-based sample of Hispanic men. BMC Oral Health 2014 ; 14 : 7.
[14] Beachler DC, D'Souza G, Sugar EA, Xiao W, Gillison ML. Natural history of anal vs oral HPV infection in HIV-infected men and women. J Infect Dis 2013 ; 208 : 330–9.
[15] Rautava J, Willberg J, Louvanto K, Wideman L, Syrjänen K, Grénman S, et al. Prevalence, genotype distribution and persistence of human papillomavirus in oral mucosa of women : a six-year follow-up study. PLoS One 2012 ; 7 : e42171.
[16] Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp W, Papenfuss MR, Abrahamsen M, et al. Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men : the HIM cohort study. Lancet 2013 ; 382 : 877–87.
[17] Pickard RK, Xiao W, Broutian TR, He X, Gillison ML. The prevalence and incidence of oral human papillomavirus infection among young men and women, aged 18–30 years. Sex Transm Dis 2012 ; 39 : 559–66.
[18] Mooij SH, Boot HJ, Speksnijder AG, Meijer CJ, King AJ, Verhagen DW, et al. Six-month incidence and persistence of oral HPV infection in HIV-negative and HIV-infected men who have sex with men. PLoS One 2014 ; 9 : e98955.
[19] D'Souza G, Cullen K, Bowie J, Thorpe R, Fakhry C. Differences in oral sexual behaviors by gender, age, and race explain observed differences in prevalence of oral human papillomavirus infection. PLoS One 2014 ; 9 : e86023.
[20] D'Souza G, Fakhry C, Sugar EA, Seaberg EC, Weber K, Minkoff HL, et al. Six-month natural history of oral versus cervical human papillomavirus infection. Int J Cancer 2007 ; 121 : 143–50.
[21] Kero K, Rautava J, Syrjänen K, Willberg J, Grenman S, Syrjänen S. Smoking increases oral HPV persistence among men : 7-year follow-up study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014 ; 33 : 123–33.
[22] Rintala M, Grénman S, Puranen M, Syrjänen S. atural history of oral papillomavirus infections in spouses : a prospective Finnish HPV Family Study. J Clin Virol 2006 ; 35 : 89–94.
[23] Begum S, Cao D, Gillison M, Zahurak M, Westra WH. Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. Clin Cancer Res 2005 ; 11 : 5694–9.
[24] Fakhry C, Rosenthal BT, Clark DP, Gillison ML. Associations between oral HPV16 infection and cytopathology : evaluation of an oropharyngeal "pap-test equivalent" in high-risk populations. Cancer Prev Res (Phila) 2011 ; 4 : 1378–84.
[25] Mooren JJ, Gültekin SE, Straetmans JM, Haesevoets A, Peutz-Kootstra CJ, Huebbers CU, et al. P16(INK4A) immunostaining is a strong indicator for high-risk-HPV-associated oropharyngeal carcinomas and dysplasias, but is unreliable to predict low-risk-HPV-infection in head and neck papillomas and laryngeal dysplasias. Int J Cancer 2014 ; 134 : 2108–17.
[26] Mirghani H, Amen F, Moreau F, Guigay J, Ferchiou M, Melkane AE, et al. Human papilloma virus testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma : what the clinician should know. Oral Oncol 2014 ; 50 : 1–9.
[27] Bousarghin L, Combita-Rojas AL, Touzé A, El Mehdaoui S, Sizaret PY, Bravo MM, et al. Detection of neutralizing antibodies against human papillomaviruses (HPV) by inhibition of gene transfer mediated by HPV pseudovirions. J Clin Microbiol 2002 ; 40 : 926–32.
[28] El-Naggar AK, Westra WH. p16 expression as a surrogate marker for HPV-related oropharyngeal carcinoma : a guide for interpretative relevance and consistency. Head Neck 2012 ; 34:459–61.
[29] Wasylyk B, Abecassis J, Jung AC. Identification of clinically relevant HPV-related HNSCC : in p16 should we trust? Oral Oncol 2013 ; 49 : e33–7.
[30] Thavaraj S, Stokes A, Guerra E, Bible J, Halligan E, Long A, et al. Evaluation of human papillomavirus testing for squamous cell carcinoma of the tonsil in clinical practice. J Clin Pathol 2011 ; 64 : 308–12.
[31] Bishop JA, Ma XJ, Wang H, Luo Y, Illei PB, Begum S, et al. Detection of transcriptionally active high-risk HPV in patients with head and neck squamous cell carcinoma as visualized by a novel E6/E7 mRNA in situ hybridization method. Am J Surg Pathol 2012 ; 36 : 1874–82.
[32] Jung AC, Briolat J, Millon R, de Reyniès A, Rickman D, Thomas E, et al. Biological and clinical relevance of transcriptionally active human papillomavirus (HPV) infection in oropharynx squamous cell carcinoma. Int J Cancer 2010 ; 126 : 1882–94.
[33] Halec G, Schmitt M, Dondog B, Sharkhuu E, Wentzensen N, Gheit T, et al. Biological activity of probable/possible high-risk human papillomavirus types in cervical cancer. Int J Cancer 2013 ; 132 : 63–71.
[34] Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, Haesevoets A, Snijders PJ, Pawlita M, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. Int J Cancer 2007 ; 121 : 2465–72.
[35] Singhi AD, Westra WH. Comparison of human papillomavirus in situ hybridization and p16 immunohistochemistry in the detection of human papillomavirus-associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience. Cancer 2010 ; 116 : 2166–73.

Actualités en immunologie, aspects thérapeutiques

C. Badoual, E. Tartour

Différents travaux sur le microenvironnement tumoral dans les VADS ont montré le rôle de l'infiltrat lymphocytaire dans la carcinogenèse et en particulier ont permis de s'interroger sur le rôle des lymphocytes régulateurs. D'autre part, dans certaines localisations, l'infection par HPV joue un rôle central et est un facteur de bon pronostic. La réponse immunitaire contre le papillomavirus a surtout été recherchée chez les patientes atteintes de lésions génitales associées à HPV. De façon générale, il existe une faible réponse immunitaire spontanée des patientes atteintes de cancers du col de l'utérus associés à l'HPV, aussi bien en termes de réponses lymphocytaires T-CD4$^+$ que T-CD8$^+$. D'autre part, la réponse Th1 anti-HPV diminue avec la gravité de la maladie. Les mécanismes d'échappement d'HPV à la réponse immune sont multiples. Ainsi, on retrouve : des mécanismes intrinsèques au virus et des mécanismes suppresseurs liés à l'hôte. Le cycle viral d'HPV est non lytique et n'induit pas la production de signaux inflammatoires activant les cellules dendritiques [1]. Différents mécanismes suppresseurs liés à l'hôte ont été décrits au cours d'infections chroniques. Une sous-population de cellules régulatrices naturelles - les lymphocytes T-CD4$^+$CD25^{hi}Foxp3$^+$ - pourrait exercer un frein sur l'ensemble de la réponse immune. Cette population est augmentée dans différentes infections chroniques (HIV, HCV…). Des données récentes démontrent que le nombre de lymphocytes T régulateurs CD4$^+$CD25$^+$Foxp3$^+$ est augmenté dans le sang périphérique, dans la tumeur ainsi que dans les ganglions drainant la tumeur des patientes atteintes de cancer du col associés à HPV [2]. Le système immunitaire est régulé par des molécules de cosignalisation qui augmentent (co-stimulation) ou inhibent (co-inhibition) les réponses. PD-1 est une molécule présente à la surface des cellules T, B et myéloïdes activées et qui se fixe à PD-L1 et PD-L2. Cette molécule inhibe la production de cytokines par les lymphocytes T et, dans certaines circonstances, induit leur mort. De nombreux travaux ont montré que l'interaction PD-1/PD-L1 joue un rôle important dans la perte de la fonction des lymphocytes T pendant les infections virales chroniques et les cancers. L'expression de PD-L1 sur les tumeurs ou de PD-1 sur les lymphocytes infiltrant les tumeurs est souvent associée à un mauvais pronostic même si cela dépend du contexte [3]. L'inhibition de l'interaction entre PD-1 et PD-L1 en combinaison avec des vaccinations thérapeutiques augmente la fréquence et la fonction des LT-CD8, et permet de contrôler l'infection virale chez la souris infectée de façon chronique par le LCMV [4]. L'infection HPV est une infection chronique associée à des fréquences faibles de LT anti-HPV, qui sont non fonctionnels [1].

Immunothérapie des cancers des VADS

Les cancers des VADS sont associés à une réaction inflammatoire locale importante [1, 5] et de nombreux lymphocytes T infiltrent ces tumeurs. Les tumeurs associées au virus HPV seraient plus infiltrées par les LT-CD8 dont la signification pronostique reste controversée dans ce type de tumeurs [6–8].

En raison de cette réponse immunologique locale suggérant une immunogénicité de cette tumeur et d'une cible virale, de nombreuses stratégies d'immunothérapie ont été développées pouvant être divisées en des vaccinations thérapeutiques contre HPV ou une immunomodulation ciblant les molécules de type « checkpoint inhibiteur » ou molécules de costimulation inhibitrices.

Vaccin thérapeutique ciblant les tumeurs HPV

Plus de 50 % des tumeurs de l'oropharynx sont associés à HPV et parmi ceux-ci plus de 80 % des HPV retrouvés ont le sous-type 16, facilitant ainsi le design d'un vaccin thérapeutique contre ce sous-type très fréquent [9].

Il existe une réponse naturelle contre les protéines virales dérivées d'HPV [10]. Chez les patients atteints de cancers des VADS associés à HPV, des lymphocytes T (LT) spécifiques de peptides dérivés de la protéine E7 sont détectables dans le sang de ces patients [11]. Ce rôle de l'immunité dans le contrôle des infections HPV est documenté par l'augmentation de la fréquence d'infection de la cavité orale chez les patients infectés par le VIH dont le nombre de LT-CD4 est diminué [12]. Néanmoins, cette réponse est peu efficace, car ces LT sont peu fonctionnels et le plus souvent anergiques [1]. Même si elle ne permet

pas de contrôler la maladie, la présence de cette réponse LT pourrait être associée à un meilleur pronostic clinique [13, 14]. Au contraire, le rôle protecteur des anticorps contre le développement des cancers de l'oropharynx est controversé. Ainsi, une étude récente a retrouvé des anticorps contre la protéine E6 d'HPV16 plusieurs mois ou années avant l'apparition du cancer, chez 35 % des patients présentant un cancer de l'oropharynx [15].

Afin d'amplifier cette réponse immunitaire naturellement, notamment les LT-CD8 anti-HPV, différents vaccins thérapeutiques ciblant HPV ont été développés. Le design de ces vaccins repose sur l'utilisation de virus recombinants avec les ADNc codant les protéines virales d'HPV16 car ce type de vecteur facilite l'induction de LT-CD8. Ainsi, la société Transgène a construit un virus recombinant de la vaccine codant pour les protéines E6 et E7 du papillomavirus de type 16 et 18 qui a été testé contre des dysplasies cervicales dans un essai pilote sans bras contrôle où des régressions des lésions cervicales avaient été observées [16]. Ce même vaccin a été sélectionné pour être administré chez des patients atteints de cancers de l'oropharynx associés à HPV et de façon combinée à de la radio-chimiothérapie (Press release Transgene [2012] : Transgene collaborates with EORTC on phase 2b trial with TG4001 in head and neck cancer). Un vaccin anti-HPV reposant sur la bactérie *Listeria monocytogenes* comme vecteur et recombiné avec les ADNc codant E6 et E7 (NCT01598792)(NCT02002182), ainsi qu'un vaccin ADN codant les protéines virales E6 et E7 d'HPV16 (NCT02163057), sont également en cours d'évaluation chez des patients atteints de cancers des VADS.

Potentiels mécanismes d'échappement et de résistance à ces vaccins

Il a bien été montré que différentes protéines virales interféraient avec l'expression des molécules HLA de classe I nécessaire à la reconnaissance des cellules infectées par les LT-CD8. Ainsi, la protéine E7 d'HPV inhibe l'expression des molécules HLA de classe I et des protéines TAP nécessaires au transport des peptides vers le réticulum endoplasmique [17]. La protéine E6 inhibe la signalisation via Stat1, entraînant un défaut de recrutement des LT au site tumoral [18].

Par ailleurs, différents groupes ont montré que de nombreuses cellules et molécules suppressives (LT régulateurs, cellules myéloïdes suppressives, prostaglandines, cytokines suppressives (IL-10, TGFβ…) pouvaient être retrouvées dans le microenvironnement des tumeurs des VADS [1, 19, 20].

Une optimisation de ces vaccins thérapeutiques pourrait passer par une sélection des patients, notamment sur l'expression des molécules HLA de classe I par la tumeur, ainsi que par des combinaisons thérapeutiques entre les vaccins avec des molécules capables de lever certains mécanismes d'immunosuppression [21].

Vaccin thérapeutique ciblant les tumeurs non HPV

Différents antigènes non viraux sont exprimés dans les cancers des VADS [22]. L'antigène Mage-A3 appartient au groupe des antigènes tumoraux de type « cancers testis ». Il est exprimé de façon spécifique dans les cellules tumorales en dehors d'une expression ectopique dans les cellules germinales. Comme ces cellules ne présentent pas de molécules HLA à leur surface, les risques de destruction de ces cellules par une induction de LT sont peu probables. Un vaccin composé de peptides dérivés de l'antigène Mage 3 a été couplé avec un vecteur appelé « pénétratine ou Trojan » permettant une bonne internalisation du vaccin dans la cellule. Une administration de ce vaccin à des patients atteints de cancers des VADS de stade avancé a permis d'induire des LT-CD4 et des anticorps spécifiques de Mage-A3 mais pas de LT-CD8. Il n'a pas été observé de toxicité ni de réponse clinique suite à l'administration de ce vaccin [23]. L'absence de LT-CD8 cytotoxique peut expliquer l'échec de ce type de vaccin thérapeutique.

PD-1 : nouvelle cible thérapeutique dans les cancers des VADS

Molécules de costimulation inhibitrice et anergie des lymphocytes T

Après activation des LT, une augmentation de molécules de costimulation inhibitrices (PD-1, CTLA-4, Lag-3) à leur surface entraînera un signal inhibiteur après interaction avec leurs ligands (*i.e.* PDL-1 ou PD-L2 pour PD-1, CD80 ou CD86 pour CTLA-4…) et le retour de ces LT à l'état de repos. En cas de stimulation prolongée ou chronique, la persistance de ces signaux de costimulation inhibitrice sera responsable d'une inhibition fonctionnelle prolongée des LT les conduisant à un état d'anergie. Pour lever cette anergie, différents anticorps neutralisant l'interaction de ces molécules de costimulation inhibitrices avec leurs ligands ont été développés [3, 24].

Expression de PD-1-PDL-1 dans les cancers des vADS

Il semble que le réservoir du virus HPV se situe dans les amygdales. Or, il a été montré que l'épithélium des cryptes amygdaliennes exprimait la molécule PD-L1 pouvant interférer avec la réponse immunitaire anti-HPV. Le groupe de Pai a montré que les carcinomes épidermoïdes des VADS exprimaient la molécule PD-L1, de même que les macrophages se trouvant dans le front d'invasion au contact des LT [25]. Pour expliquer ce contact étroit entre les LT et ces cellules expriment PD-L1, ils ont émis l'hypothèse que les LT en sécrétant de l'IFNγ augmentent l'expression de PD-L1 qui apparaît ainsi comme un mécanisme de résistance à l'immunité adaptative. Dans cet environnement, on peut comprendre que les LT qui expriment la molécule PD-1 soient complètement neutralisés par ces signaux inhibiteurs. Notre groupe a montré que la molécule PD-L1 était fortement exprimée par les tumeurs des VADS avec une fréquence variant entre 40 et 60 % sans différence significative entre les tumeurs HPV positive et négative [26]. De façon intéressante, l'expression de PD-1 par les LT infiltrant ces tumeurs est corrélée à un bon pronostic clinique qui pourrait s'expliquer par le fait que ces cellules activées au contact de la cellule tumorale soient majoritairement des LT-antitumoraux. Nous avons montré que les lymphocytes T infiltrant la tumeur peuvent reconnaître des peptides dérivés des protéines virales d'HPV en présence d'anticorps bloquant l'axe PD-1-PD-L1 [26]. Chez des patients atteints de mélanomes, il a également été montré que les LT infiltrant la tumeur et exprimant PD-1 étaient enrichis en LT spécifiques de la tumeur [27]. Donc l'expression de PD-1 par un LT peut être le reflet d'une réponse antitumorale antérieure inefficace, mais néanmoins ayant eu lieu. Le blocage de l'axe PD-1-PD-L1 permet de lever les signaux d'anergie de cette cellule et entraîner la lyse tumorale par ces effecteurs antitumoraux.

Résultats d'essais cliniques bloquant l'axe PD-1-PDL-1 ou CTLA-4 et ses ligands dans les tumeurs des VADS

Un essai clinique de phase IB a été rapporté au dernier congrès de l'ASCO reposant sur l'administration d'un anti-PD-1 (pembrolizumab = MK-3475) chez 68 patients atteints de cancers des VADS métastatiques ou récidivants ou en échec thérapeutique associés ou non à HPV et exprimant PD-L1 dans leurs tumeurs [28]. L'expression de PD-L1 était considérée comme positive si plus de 1 % des cellules étaient marquées positivement en immunohistochimie au niveau des cellules tumorales ou du stroma ce qui correspondait à 78 % des patients sélectionnés. L'anticorps anti-PD-1 d'isotype IgG4 utilisé inhibe l'interaction entre PD-1 et ses ligands (PD-L1 et PD-L2) et vient de démontrer son efficacité dans plusieurs essais de phase III dans le mélanome métastatique conduisant à son autorisation de mise sur le marché aux États-Unis [29]. La toxicité du produit était modérée et bien contrôlée (16,7 % d'effets secondaires de grade ≥ 3 incluant des insuffisances surrénales [1,7 %], une augmentation des transaminases hépatiques [3,3 %], des diarrhées [1,7 %] et des lésions cutanées [5 %]). Parmi, les 56 patients évaluables, 10 patients (17,9 %) ont présenté une réponse clinique partielle selon les critères RECIST et 1 patient (1,8 %) une réponse complète. Il n'a pas été observé de différence significative dans ce taux de réponse entre les patients dont la tumeur était positive ou non pour l'HPV. Le niveau d'expression de PD-L1 était corrélé à la réponse, car dans le groupe de patients avec un taux d'expression > 45,5 %, 5 réponses cliniques parmi les 11 patients étaient observées, tandis que dans le groupe de patients avec un taux d'expression de PD-L1 < 45,5 %, seuls 5 patients sur 44 présentaient une réponse clinique. Par ailleurs, 28 % des patients étaient considérés comme stables après l'administration de l'anti-PD-1. Suite à ces résultats, deux essais de phase II évaluant un anti-PD-1 (NCT02255097) ou un anti-PD-L1 (NCT02207530) ont été initiés chez des patients atteints de cancers des VADS.

D'autres molécules bloquant ces molécules de costimulation inhibitrice sont en cours de développement dans les tumeurs des VADS. Ainsi, un essai clinique a débuté à l'université de Pittsburgh associant un anti-CTLA-4 (ipilimumab), du cetuximab et de la radiothérapie chez des patients atteints de cancers des VADS [18].

Autres stratégies d'immunothérapie

IRX-2

IRX-2 est composé d'un mélange de cytokines TH1 (IL-2, IFNγ, TNFα…) sensées stimuler l'immunité cellulaire. Treize patients atteints de cancers des VADS à un stade avancé ont eu des injections par voie sous-cutanée d'IRX-2. Une réponse complète et 5 stabilisations de la maladie ont été observées. Il semblait exister une

corrélation entre les réponses cliniques et l'infiltration intratumorale en lymphocytes T [30, 31].

Virus oncolytiques

Différents travaux récents montrent que certains virus peuvent entraîner de façon plus ou moins préférentielle l'apoptose des cellules tumorales. Cette lyse peut stimuler secondairement une réponse immunitaire locale participant à l'effet thérapeutique du virus [32]. Une série de patients atteints de cancers des VADS ont été traités par un virus oncolytique dérivé de l'herpès virus et recombinant pour l'ADNc codant le GM-CSF [33]. Ce traitement a été associé à de la radiochimiothérapie. Le traitement a été bien toléré avec une survie à 29 mois de 82,4 %. Néanmoins, en l'absence de bras contrôle, il est difficile d'évaluer l'apport de ce virus oncolytique par rapport au traitement conventionnel.

Perspectives thérapeutiques

Importance de l'induction d'une immunité muqueuse dans la cavité buccale après vaccination anti-HPV

Notre groupe a mis au point un modèle de tumeur orthotopique de cancer de la cavité buccale en greffant une tumeur exprimant les protéines virales E6 et E7 dans la langue. On peut suivre sa croissance tumorale par résonance magnétique nucléaire. Nous avons montré qu'une vaccination thérapeutique anti-E7 par voie intramusculaire était inefficace, tandis que le même vaccin administré par voie intranasale entraînait une régression complète de la tumeur [34]. Cette efficacité différentielle était expliquée par une infiltration plus importante de la tumeur par des LT-CD8 anti-E7 lors de l'immunisation par voie nasale. Cette immunisation muqueuse entraînait une induction préférentielle de molécules de migration et de rétention (CD103, CD49a) sur les LT-CD8 par comparaison à une voie d'immunisation systémique (intramusculaire). De façon intéressante, les deux voies intranasale et intramusculaire sont capables d'induire des LT-CD8 spécifiques anti-E7 dans le sang, suggérant qu'un suivi de la réponse immunitaire dans le sang est insuffisant pour prédire l'efficacité du vaccin. Les différents échecs de vaccins thérapeutiques dirigés contre des tumeurs muqueuses (poumon, col de l'utérus, côlon) pourraient en partie être expliqués par cette compartimentalisation de la réponse immunitaire et l'intérêt lors de vaccination thérapeutiques contre ces tumeurs d'induire une réponse antitumorale sur le site muqueux de la tumeur [35, 36].

Combinaisons thérapeutiques

Dans un modèle préclinique de cancers associés aux papillomavirus, nous avons montré que les vaccins thérapeutiques ciblant HPV induisaient une réponse cellulaire de type LT-CD8. Néanmoins, rapidement ces LT-CD8 expriment la molécule PD-1 secondaire à leur activation. De façon rationnelle, nous avons observé une synergie entre un vaccin thérapeutique anti-HPV reposant sur un vecteur, la sous-unité B de la toxine de Shiga, ciblant les cellules dendritiques [37] et son association avec des anticorps bloquant l'axe PD-1-PDL-1 [26]. Dans une autre étude préclinique, il a été montré que le vaccin Tegvax®, composé d'un lysat de cellules tumorales dérivé d'une lignée murine de tumeur épidermoïde de VADS transfectée avec l'ADNc codant le GM-CSF et contenant des ligands de récepteurs Toll, induisait une activation d'effecteurs antitumoraux, mais également l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales. L'administration d'un anti-PD1 à ce vaccin augmentait son efficacité dans ce modèle préclinique de tumeur des VADS [38]. Il serait donc rationnel dans de prochains essais cliniques de combiner ces vaccins thérapeutiques avec un blocage de l'axe PD-1-PD-L1.

Vaccin prophylactique

À l'heure actuelle, des campagnes de vaccinations anti-HPV HR sont proposées aux jeunes filles dans le cadre de la prévention du cancer du col de l'utérus. Ces vaccins prophylactiques reposent sur l'immunogénicité de la glycoprotéine L1 (qui s'auto-assemble sous forme de pseudo particules virales). Le vaccin Gardasil® (Sanofi-Pasteur-MSD) est tétravalent, il a été conçu pour protéger contre les génotypes 6, 11 de bas risque oncogènes et les génotypes 16 et 18, correspondant aux deux sous-types les plus fréquemment retrouvés dans les lésions carcinomateuses. Le Cervarix® (GSK) est bivalent et il est efficace contre les génotypes 16 et 18 du virus HPV. Pour que ces vaccins soient efficaces, il faut qu'ils soient effectués avant toute contamination. Dans la plus grande partie de l'Europe et en particulier en France, la vaccination est proposée aux jeunes adolescentes alors qu'aux États-Unis et au Canada, le CDC (Center Disease Control and Prevention) depuis 2012 a étendu l'indication

de vaccination aux jeunes garçons (vers 11–12 ans avant le premier rapport sexuel). C'est la constatation de l'augmentation croissante (évocation par certains d'une pandémie) du cancer de l'oropharynx lié à HPV et du cancer de l'anus qui ont fait modifier les indications de prescriptions de ces vaccins thérapeutiques. Dans les carcinomes épidermoïdes des VADS HPV+, le génotype HPV16 est le plus fréquent et est retrouvé dans plus de 85 % des cas. On retrouve ensuite, en nombre plus modéré, les sous-types 18, 33, 35, entre autres. L'impact de ces vaccins commercialisés pour les carcinomes des VADS pourrait être encore plus important que pour la prévention du cancer du col de l'utérus où les deux génotypes 16 et/ou 18 ne sont retrouvés que dans 70 % des cas. À noter cependant qu'il a été démontré que ces vaccins pouvaient protéger contre des infections par HPV de sous-types absents dans les vaccins (*cross-protection*) [39]. D'autre part, un vaccin nonavalant (contre les sous-types 6/11/16/18/31/33/45/52/58) est en cours de développement.

Conclusion

Le cancer des VADS associé à HPV bénéficie d'une prophylaxie possible par des vaccins ayant démontré leur efficacité et leur innocuité. Néanmoins, un travail de sensibilisation du public est nécessaire car le taux de couverture vaccinale en France n'est que de 17 %. De nouvelles approches thérapeutiques reposant sur des immunomodulateurs (blocage PD-1/PD-L1) ont également donné des résultats très encourageants sur le plan clinique aussi bien chez des patients atteints de cancers des VADS viro- ou non viro-induits. Il faudra au cours des années à venir savoir combiner au mieux ces approches d'immunothérapie aux traitements conventionnels.

Références

[1] Badoual C, Sandoval F, Pere H, Hans S, Gey A, Merillon N, et al. Better understanding tumor-host interaction in head and neck cancer to improve the design and development of immunotherapeutic strategies. Head Neck 2010 ; 32 : 946–58.

[2] Heusinkveld M, Welters MJ, van Poelgeest MI, van der Hulst JM, Melief CJ, Fleuren GJ, et al. The detection of circulating human papillomavirus-specific T cells is associated with improved survival of patients with deeply infiltrating tumors. Int J Cancer 2011 ; 128 : 379–89.

[3] Badoual C, Combe P, Gey A, Granier C, Roussel H, De Guillebon E, et al. Signification et intérêt clinique de l'expression de PD-1 et PDL-1 dans les tumeurs. Med Sci 2013 ; 29 : 10–2.

[4] Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. Nature 2006 ; 439 : 682–7.

[5] Badoual C, Bouchaud G, Agueznay Nel H, Mortier E, Hans S, Gey A, et al. The soluble alpha chain of interleukin-15 receptor : a proinflammatory molecule associated with tumor progression in head and neck cancer. Cancer Res 2008 ; 68 : 3907–14.

[6] Hasmim M, Badoual C, Vielh P, Drusch F, Marty V, Laplanche A, et al. Expression of EPHRIN-A1, SCINDERIN and MHC class I molecules in head and neck cancers and relationship with the prognostic value of intratumoral CD8+ T cells. BMC Cancer 2013 ; 13 : 592.

[7] Jung AC, Guihard S, Krugell S, Ledrappier S, Brochot A, Dalstein V, et al. CD8-alpha T-cell infiltration in human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma correlates with improved patient prognosis. Int J Cancer 2013 ; 132 : E26–36.

[8] Nasman A, Romanitan M, Nordfors C, Grun N, Johansson H, Hammarstedt L, et al. Tumor infiltrating CD8+ and Foxp3+ lymphocytes correlate to clinical outcome and human papillomavirus (HPV) status in tonsillar cancer. PLoS One 2012 ; 7 : e38711.

[9] Badoual C, Pere H, Roussel H, Si Mohamed A, Tartour E. Cancers of the upper aerodigestive tract associated with human papillomavirus. Med Sci (Paris) 2013 ; 29 : 83–8.

[10] Bourgault Villada I, Moyal Barracco M, Ziol M, Chaboissier A, Barget N, Berville S, et al. Spontaneous regression of grade 3 vulvar intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus-16-specific CD4(+) and CD8(+) T-cell responses. Cancer Res 2004 ; 64 : 8761–6.

[11] Albers A, Abe K, Hunt J, Wang J, Lopez-Albaitero A, Schaefer C, et al. Antitumor activity of human papillomavirus type 16 E7-specific T cells against virally infected squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Res 2005 ; 65 : 11146–55.

[12] Beachler DC, Weber KM, Margolick JB, Strickler HD, Cranston RD, Burk RD, et al. Risk factors for oral HPV infection among a high prevalence population of HIV-positive and at-risk HIV-negative adults. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012 ; 21 : 122–33.

[13] Srivastava RM, Lee SC, Andrade Filho PA, Lord CA, Jie HB, Davidson HC, et al. Cetuximab-activated natural killer and dendritic cells collaborate to trigger tumor antigen-specific T-cell immunity in head and neck cancer patients. Clin Cancer Res 2013 ; 19 : 1858–72.

[14] van der Burg SH. Immunotherapy of human papilloma virus induced disease. The open virology journal 2012 ; 6 : 257–63.

[15] Kreimer AR, Johansson M, Waterboer T, Kaaks R, Chang-Claude J, Drogen D, et al. Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. J Clin Oncol 2013 ; 31 : 2708–15.

[16] Brun J. Etude clinique de phase II du vaccin thérapeutique TG4001 (MVA-HPV-IL-2) pour le traitement des dysplasies cervicales de haut grade (CIN2/3) causées par le virus du papillome humain de type 16 (HPV16). Paris : Congrès Eurogin ; 2006.

[17] Li W, Deng XM, Wang CX, Zhang X, Zheng GX, Zhang J, et al. Down-regulation of HLA class I antigen in human papillomavirus type 16 E7 expressing HaCaT cells : correlate with TAP-1 expression. Int J Gynecol Cancer 2010 ; 20 : 227–32.

[18] Gildener-Leapman N, Lee J, Ferris RL. Tailored immunotherapy for HPV positive head and neck squamous cell cancer. Oral Oncol 2014 ; 50 : 780–4.

[19] Andersen AS, Koldjaer Solling AS, Ovesen T, Rusan M. The interplay between HPV and host immunity in head and neck squamous cell carcinoma. Int J Cancer 2014 ; 134 : 2755–63.

[20] Badoual C, Hans S, Rodriguez J, Peyrard S, Klein C, Agueznay Nel H, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating CD4+ T-cell subpopulations in head and neck cancers. Clin Cancer Res 2006 ; 12 : 465–72.

[21] Nizard M, Sandoval F, Badoual C, Pere H, Terme M, Hans S, et al. Immunotherapy of HPV-associated head and neck cancer : Critical parameters. Oncoimmunology 2013 ; 2 : e24534.
[22] Bron L, Romero P. Immunotherapy : a new alternative treatment for head and neck squamous cell carcinoma. Bull Cancer 2007 ; 94 : 793–7.
[23] Voskens CJ, Sewell D, Hertzano R, DeSanto J, Rollins S, Lee M, et al. Induction of MAGE-A3 and HPV-16 immunity by Trojan vaccines in patients with head and neck carcinoma. Head Neck 2012 ; 34 : 1734–46.
[24] Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. Nat Rev Immunol 2013 ; 13 : 227–42.
[25] Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, Taube JM, Westra WH, Akpeng B, et al. Evidence for a role of the PD-1:PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Res 2013 ; 73 : 1733–41.
[26] Badoual C, Hans S, Merillon N, Van Ryswick C, Ravel P, Benhamouda N, et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. Cancer Res 2013 ; 73 : 128–38.
[27] Gros A, Robbins PF, Yao X, Li YF, Turcotte S, Tran E, et al. PD-1 identifies the patient-specific CD8(+) tumor-reactive repertoire infiltrating human tumors. J Clin Invest 2014 ; 124 : 2246–59.
[28] Seiwert TY, Burtness B, Weiss J, Gluck I, Eder JP, Pai SI, et al. A phase Ib study of MK-3475 in patients with human papillomavirus (HPV)-associated and non-HPV–associated head and neck (H/N) cancer. In : ASCO annual meeting : 2014; Chicago (Illinois). J Clin Oncol ; 2014.
[29] Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. Nature 2014 ; 515 : 568–71.
[30] Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. J Exp Med 2000 ; 192 : 1027–34.
[31] Berinstein NL, Wolf GT, Naylor PH, Baltzer L, Egan JE, Brandwein HJ, et al. Increased lymphocyte infiltration in patients with head and neck cancer treated with the IRX-2 immunotherapy regimen. Cancer Immunol Immunother 2012 ; 61 : 771–82.
[32] Heo J, Reid T, Ruo L, Breitbach CJ, Rose S, Bloomston M, et al. Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer. Nat Med 2013 ; 19 : 329–36.
[33] Harrington KJ, Hingorani M, Tanay MA, Hickey J, Bhide SA, Clarke PM, et al. Phase I/II study of oncolytic HSV GM-CSF in combination with radiotherapy and cisplatin in untreated stage III/IV squamous cell cancer of the head and neck. Clin Cancer Res 2010 ; 16 : 4005–15.
[34] Sandoval F, Terme M, Nizard M, Badoual C, Bureau MF, Freyburger L, et al. Mucosal Imprinting of Vaccine-Induced CD8+ T Cells Is Crucial to Inhibit the Growth of Mucosal Tumors. Sci Transl Med 2013 ; 5 : 172ra20.
[35] Tartour E, Zitvogel L. Lung cancer : potential targets for immunotherapy. The Lancet Respiratory Medicine 2013 ; 1 : 551–63.
[36] Nizard M, Diniz MO, Roussel H, Tran T, Ferreira LC, Badoual C, et al. Mucosal vaccines : Novel strategies and applications for the control of pathogens and tumors at mucosal sites. Hum Vaccin Immunother 2014 ; 10.
[37] Adotevi O, Vingert B, Freyburger L, Shrikant P, Lone YC, Quintin-Côlonna F, et al. B Subunit of Shiga Toxin-Based Vaccines Synergize with {alpha}-Galactosylceramide to Break Tolerance against Self Antigen and Elicit Antiviral Immunity. J Immunol 2007 ; 179 : 3371–9.
[38] Fu J, Malm IJ, Kadayakkara DK, Levitsky H, Pardoll D, Kim YJ. Preclinical evidence that PD1 blockade cooperates with cancer vaccine TEGVAX to elicit regression of established tumors. Cancer Res 2014 ; 74 : 4042–52.
[39] Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsague X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia : 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol 2012 ; 13 : 89–99.

Identification des nouvelles cibles thérapeutiques des cancers des VADS

C.A. Righini, I. Atallah

Notre connaissance des mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogenèse a fait d'énormes progrès et nous disposons à l'heure actuelle d'une vision globale, certes imparfaite, mais néanmoins détaillée et opérationnelle de l'oncogenèse. Les aberrations génétiques et les dérégulations des voies de signalisation intracellulaires responsables de cette oncogenèse constituent d'éventuelles cibles thérapeutiques. Ainsi, une nouvelle classe thérapeutique est apparue : les thérapies ciblées. Dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS), cette classe comprend deux grands types de molécules : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de la tyrosine kinase. Dans ce chapitre, nous exposons les nouvelles cibles thérapeutiques des cancers des VADS.

EGFR

L'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) est exprimé par 80 à 90 % des carcinomes malpighiens des VADS. Il joue un rôle particulièrement important dans la transduction du signal régulant les fonctions cellulaires majeures telles

que la survie et la prolifération. Le récepteur est activé par les facteurs de croissance tels que l'EGF (*epidermal growth factor*) et le TGF (*transforming growth factor*) et déclenche, par l'intermédiaire de la voie tyrosine kinase, le recrutement d'effecteurs intracellulaires activant les voies de survie et de prolifération [1–3]. Les anticorps anti-EGFR (cetuximab) se fixent sur la partie extracellulaire de l'EGFR et entrent en compétition avec la fixation du ligand. Ceci entraîne un blocage de la dimérisation et de l'autophosphorylation et par conséquent une inhibition des voies de transduction du signal. En conséquence, la prolifération cellulaire est inhibée à divers degrés grâce à des actions pro-apoptotiques et anti-angiogéniques. Quant aux inhibiteurs de la tyrosine kinase comme le géfitinib et l'erlotinib, ils bloquent l'autophosphorylation et la cascade des signaux intracellulaires. L'association cetuximab-radiothérapie a démontré sa supériorité en termes de contrôle locorégional par rapport à la radiothérapie seule dans les carcinomes malpighiens des VADS. En pratique clinique, l'association radiothérapie plus cetuximab est utilisée chez les patients contre-indiqués à une association radiothérapie-sels de platine. Le cetuximab est également proposé chez les patients en situation de récidive locorégionale et/ou métastatique en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluoro-uracile [3]. D'autres nouvelles molécules qui ciblent l'EGFR sont en cours de développement. Parmi ces molécules, citons le GE11 qui a été identifié comme ligand spécifique de l'EGFR. Ce peptide possède une activité mitotique moins importante que celle de l'EGF. Il est internalisé dans les cellules qui surexpriment l'EGFR. Pour cette raison, des travaux sont en cours afin de tester si ce peptide ferait preuve d'efficacité à délivrer des thérapies de façon plus spécifique aux cellules cancéreuses [4].

IGF1R

Parallèlement aux molécules anti-EGFR, de nombreux autres récepteurs partenaires capables d'interagir de façon directe ou indirecte avec l'EGFR peuvent transmettre des signaux de type survie et prolifération cellulaires afin de résister à l'apoptose. Parmi ces interactions, a été décrite l'hétérodimérisation avec le récepteur de l'IGF1-R (*insulin like growth factor-1 receptor*) [5, 6]. Des thérapies qui ciblent à la fois l'EGFR et l'IGF1R pourraient empêcher ces mécanismes de résistance de se mettre en place et par la suite permettre d'accroître l'efficacité thérapeutique. Des études préliminaires sont en cours.

Vascularisation tumorale

Un autre domaine important de la thérapie ciblée, en cours de développement, est le ciblage de la vascularisation tumorale. En effet, en l'absence d'angiogenèse, une tumeur ne peut correctement se développer. Cette angiogenèse est stimulée par des facteurs de croissance pro-angiogéniques générés par la cellule tumorale, comme le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) qui joue un rôle essentiel dans la formation de néovaisseaux. Le ciblage de ce facteur de croissance ou de ses récepteurs constitue donc une voie de recherche intéressante dans le traitement des cancers des VADS [7]. Les molécules anti-angiogéniques actuellement disponibles sur le marché sont le bevacizumab, le sunitinib et le sorafénib. Elles sont utilisées chez les patients atteints d'un cancer avancé du côlon, du rein, du foie, du sein ou du poumon avec des résultats prometteurs, mais aucun essai thérapeutique n'est en cours pour les cancers des VADS [8].

Neuropilines

Les neuropilines (NRPs) sont considérées aussi comme des cibles thérapeutiques des cancers. Elles ont un rôle important dans la néoangiogenèse et la survenue des métastases à distance. Les neuropilines 1 et 2 (NRP1 et NRP2) sont des récepteurs membranaires capables de lier deux ligands différents, les sémaphorines de classe 3 (SEMA3F) et les VEGFs. Selon le ligand, les réponses cellulaires seront différentes. La présence des NRPs a été démontrée dans les cellules cancéreuses avec des spécificités selon le type cellulaire. La NRP1 est exprimée dans les carcinomes de la prostate, du sein, de la vessie, du rein, du côlon, du pancréas, de l'ovaire, des poumons et des VADS alors que les tumeurs neuronales et les mélanomes expriment la NRP2 [9–12]. L'expression combinée des deux NRPs semble corrélée à un mauvais pronostic. Des molécules sont en cours de développement pour cibler les NRPs. Parmi ces molécules, nous pouvons citer l'ATWLPPR (H-Ala-Thr-Trp-Leu-Pro-Pro-Arg-OH) qui est un peptide identifié initialement comme spécifique du VEGFR-2, mais reconnaissant en fait la NRP1 [13–15]. En plus des ligands des neuropilines, certains anticorps ciblant les neuropilines ont été développés, notamment le MNRP1685A qui est un anticorps monoclonal anti-NRP1. Il inhibe la NRP1 et a été testé en association avec le bevacizumab chez l'être humain dans différents types de tumeurs avec une bonne tolérance malgré quelques réactions d'hypersensibilité [16–18].

Intégrines

Une cible thérapeutique prometteuse en cancérologie est la famille des intégrines. Les intégrines sont des récepteurs cellulaires qui reconnaissent des constituants de la matrice extracellulaire comme le collagène, la laminine, la fibronectine et la vitronectine. Elles sont également impliquées dans le transfert des signaux à partir de la membrane plasmique, via leur rattachement au cytosquelette. Les intégrines régulent de nombreuses fonctions dont la différenciation cellulaire, la migration cellulaire ou la cicatrisation. Ce sont des hétérodimères constitués de deux sous-unités transmembranaires α et β associées ensemble pour former 24 intégrines différentes. Les intégrines sont fortement exprimées sur certains types de cellule : les fibroblastes, les plaquettes, les cellules cancéreuses et les cellules endothéliales néoformées. Leur expression au niveau de ces dernières fait que les intégrines sont donc en contact avec la circulation. L'intégrine αvβ3 est parmi les intégrines les plus étudiées. Elle est surexprimée lors de la néo-angiogenèse au niveau des cellules endothéliales [19, 20]. Il est à noter que les vaisseaux quiescents des tissus sains n'expriment pas ou très faiblement cette intégrine. Par ailleurs, certaines cellules tumorales, y compris les cancers des VADS, surexpriment cette intégrine [20–24]. En conséquence, les intégrines pourraient être considérées comme des cibles importantes des vecteurs qui permettent de délivrer de façon spécifique des biomolécules (ADN, peptides, siRNA, traitements cytotoxiques et des fluorophores) pour l'imagerie, le diagnostic et la thérapie des cancers, notamment les cancers des VADS. La séquence tripeptidique RGD (arginine – glycine – acide aspartique) est un motif commun présent dans la plupart des protéines de la matrice extracellulaire. Environ la moitié des intégrines y compris l'intégrine αvβ3, reconnaissent et interagissent avec leurs substrats protéiques via le motif RGD [25]. Le cilengitide est un pentapeptide cyclique comprenant la séquence RGD. Il cible les intégrines αvβ3 et αvβ inhibant ainsi leurs diverses implications dans la carcinogenèse. Ce peptide possède une activité anti-angiogénique liée à l'inhibition de ces intégrines. Il empêche la liaison des intégrines avec la matrice extracellulaire provoquant ainsi le détachement des cellules endothéliales et tumorales et la désorganisation de leur cytosquelette et de leurs jonctions serrées. Il induit également l'apoptose dans ces cellules [26]. Actuellement, des études sont en cours, afin d'évaluer l'association du cilengitide au cisplatine, 5-FU (5-fluorouracile), cetuximab chez les patients présentant une rechute tumorale ou des métastases des cancers des VADS [27, 28].

Ciblage polyspécifique

De nombreux travaux ont été réalisés ou sont en cours de réalisation afin de synthétiser des ligands multivalents qui peuvent se lier à plusieurs récepteurs cellulaires surexprimés par les cellules cancéreuses. L'intérêt de ces ligands est de cibler d'une façon plus spécifique ces cellules. La présence d'un ligand multivalent modifie la proximité et la présentation des récepteurs sur la surface cellulaire. Ce processus est facilité grâce à la fluidité de la bicouche lipidique cellulaire qui permet de mettre en place un mécanisme dynamique d'agrégation des récepteurs, appelé « clustering » [29, 30]. Ce mécanisme peut alors modifier et affecter les fonctions premières des récepteurs et ainsi activer des phénomènes tels que l'endocytose du système ligand-récepteur. De nombreux composés ont ainsi été développés pour la présentation de ligands de manière multivalente. L'affinité de ces derniers envers leurs récepteurs dépend de multiples facteurs comme le châssis moléculaire utilisés, le nombre de ligands que l'on veut attacher, la taille des ligands ainsi que leurs poids moléculaires et enfin l'espacement entre les ligands [31, 32]. Le « RAFT-c[RGD]4 » (*Regioselectively Addressable Functionalized Template-arginine-glycine-aspartic acid*) est une molécule qui cible l'intégrine αvβ3 sur les néovaisseaux et les cellules tumorales grâce à quatre séquences cycliques RGD. L'avantage de ce peptide est qu'il peut être couplé à d'autres molécules, ciblant d'autres récepteurs, afin de réaliser un composé polyspécifique. De plus, le RAFT-c[RGD]4 peut être utilisé pour délivrer aux cellules cancéreuses, des molécules thérapeutiques ou d'imagerie [33–35]. Enfin, des nanoparticules peuvent être utilisées, sur lesquelles de multiples ligands peuvent être greffés pour les rendre spécifiques des cellules tumorales d'intérêt. Les nanoparticules peuvent être de natures très différentes et possèdent des tailles comprises entre 1 et 200 nm. Leur fonction est de protéger le principe actif à acheminer en limitant sa dégradation au cours du transport et de le délivrer uniquement à l'intérieur de la cellule à traiter. Elles sont pour la majorité synthétisées par voie chimique et possèdent ainsi des caractéristiques très différentes. Selon la nature du nanovecteur, le composé à délivrer peut être soit directement greffé à la surface, soit encapsulé à l'intérieur du nanovecteur [32, 36].

Conclusion

L'association de plusieurs molécules de thérapie ciblée ou la polythérapie pourrait augmenter l'efficacité des traitements, mais au détriment de la spécificité. En effet, en plus de cibler les cellules tumorales, ces molécules ciblent dans une moindre mesure, les tissus sains. En conséquence, en multipliant les molécules utilisées dans le but de traiter un patient atteint d'un cancer des VADS, les effets secondaires s'en trouveraient augmentés [37, 38]. Une solution à ce problème serait de coupler deux ou plusieurs molécules de thérapie ciblée afin de créer des composés polyspécifiques, l'idée étant d'atteindre une plus grande spécificité au travers d'une combinaison plus subtile de molécules, ciblant des mécanismes différents de l'oncogenèse. Ainsi, la puissance, l'efficacité et la spécificité seraient obtenues dans un seul composé.

Références

[1] Dreyer C, Raymond E, Faivre S. Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. Rev Med Interne 2009 ; 30(5) : 416–24.

[2] Delbaldo C, Faivre S, Raymond E. Les inhibiteurs des récepteurs de l'Epidermal Growth Factor (EGF). Rev Med Interne 2003 ; 24(6) : 372–83.

[3] Espitalier F, Ferron C, Sachot-Lebouvier S, Wagner R, Saint-Guily JL, Beauvillain de Montreuil C. Chimiothérapie et thérapeutiques ciblées dans le traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures (lymphome malin exclu). In : EMC Oto-rhino-laryngologie. Paris : Elsevier Masson ; 2012. p. 1–16.

[4] Li Z, Zhao R, Wu X, Sun Y, Yao M, Li J, et al. Identification and characterization of a novel peptide ligand of epidermal growth factor receptor for targeted delivery of therapeutics. FASEB J 2005 Dec ; 19(14) : 1978–85.

[5] Busser B, Sancey L, Josserand V, Niang C, Favrot MC, Coll JL, et al. Amphiregulin promotes BAX inhibition and resistance to gefitinib in non-small-cell lung cancers. Mol Ther 2010 Mar ; 18(3) : 528–35.

[6] Morgillo F, Woo JK, Kim ES, Hong WK, Lee HY. Heterodimerization of insulin-like growth factor receptor/epidermal growth factor receptor and induction of survivin expression counteract the antitumor action of erlotinib. Cancer Res 2006 Oct 15 ; 66(20) : 10100–11.

[7] Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. J Clin Oncol 2005 Feb 10 ; 23(5) : 1011–27.

[8] Billemont B, Méric J-B, Izzedine H, Taillade L, Sultan-Amar V, Rixe O. Angiogenèse et cancer du rein. Bull Cancer 2007 ; 94(5) : 232–40.

[9] Prud'homme GJ, Glinka Y. Neuropilins are multifunctional coreceptors involved in tumor initiation, growth, metastasis and immunity. Oncotarget 2012 Sep ; 3(9) : 921–39.

[10] Jia H, Cheng L, Tickner M, Bagherzadeh A, Selwood D, Zachary I. Neuropilin-1 antagonism in human carcinoma cells inhibits migration and enhances chemosensitivity. Br J Cancer 2010 Feb 2 ; 102(3) : 541–52.

[11] Ellis LM. The role of neuropilins in cancer. Mol Cancer Ther 2006 May ; 5(5) : 1099–107.

[12] Bagri AD, Liang W-C, Watts RJ, Wu Y. Inhibition of tumor metastasis by anti neuropilin 2 antibodies. Google Patents ; 2007.

[13] Thomas N, Tirand L, Chatelut E, Plenat F, Frochot C, Dodeller M, et al. Tissue distribution and pharmacokinetics of an ATWLPPR-conjugated chlorin-type photosensitizer targeting neuropilin-1 in glioma-bearing nude mice. Photochem Photobiol Sci 2008 Apr ; 7(4) : 433–41.

[14] Starzec A, Ladam P, Vassy R, Badache S, Bouchemal N, Navaza A, et al. Structure-function analysis of the antiangiogenic ATWLPPR peptide inhibiting VEGF(165) binding to neuropilin-1 and molecular dynamics simulations of the ATWLPPR/neuropilin-1 complex. Peptides 2007 Dec ; 28(12) : 2397–402.

[15] Tirand L, Frochot C, Vanderesse R, Thomas N, Trinquet E, Pinel S, et al. A peptide competing with VEGF165 binding on neuropilin-1 mediates targeting of a chlorin-type photosensitizer and potentiates its photodynamic activity in human endothelial cells. J Control Release 2006 Mar 10 ; 111(1–2) : 153–64.

[16] Loriot Y. Les thérapies ciblées et nouvelles molécules. Oncologie 2010 ; 12(8) : 467–70.

[17] Weekes C, LoRusso P, Ramakrishnan V, Shih L, Darbonne W, Hegde P, et al. A Phase 1b study for MNRP1685A (anti-NRP1) administered intravenously with bevacizumab with or without paclitaxel to patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol Abstr 2011 ; 29 : 3050.

[18] Xin Y, Li J, Wu J, Kinard R, Weekes CD, Patnaik A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of circulating biomarkers of anti-NRP1, a novel antiangiogenesis agent, in two phase I trials in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res 2012 Nov 1 ; 18(21) : 6040–8.

[19] Hood JD, Cheresh DA. Role of integrins in cell invasion and migration. Nat Rev Cancer 2002 Feb ; 2(2) : 91–100.

[20] Danhier F, Le Breton A, Preat V. RGD-based strategies to target alpha(v) beta(3) integrin in cancer therapy and diagnosis. Mol Pharm 2012 Nov 5 ; 9(11) : 2961–73.

[21] Keereweer S, Mol IM, Kerrebijn JD, Van Driel PB, Xie B. Baatenburg de Jong RJ, et al. Targeting integrins and enhanced permeability and retention (EPR) effect for optical imaging of oral cancer. J Surg Oncol 2012 Jun 1 ; 105(7) : 714–8.

[22] Fabricius EM, Wildner GP, Kruse-Boitschenko U, Hoffmeister B, Goodman SL, Raguse JD. Immunohistochemical analysis of integrins alphavbeta3, alphavbeta5 and alpha5beta1, and their ligands, fibrinogen, fibronectin, osteopontin and vitronectin, in frozen sections of human oral head and neck squamous cell carcinomas. Exp Ther Med 2011 Jan ; 2(1) : 9–19.

[23] Lu JG, Sun YN, Wang C, Jin de J, Liu M. Role of the alpha v-integrin subunit in cell proliferation, apoptosis and tumor metastasis of laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas : a clinical and in vitro investigation. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009 Jan ; 266(1) : 89–96.

[24] Takayama S, Hatori M, Kurihara Y, Kinugasa Y, Shirota T, Shintani S. Inhibition of TGF-beta1 suppresses motility and invasiveness of oral squamous cell carcinoma cell lines via modulation of integrins and down-regulation of matrix-metalloproteinases. Oncol Rep 2009 Jan ; 21(1) : 205–10.

[25] Hodivala-Dilke KM, Reynolds AR, Reynolds LE. Integrins in angiogenesis : multitalented molecules in a balancing act. Cell Tissue Res 2003 Oct ; 314(1) : 131–44.

[26] Leblond P, Meignan S, Le Tinier F, Bethe U, Lansiaux A. L'inhibiteur d'intégrines Cilengitide : un nouveau principe actif en neuro-oncologie. Bull Cancer 2011 ; 98(9) : 1083–90.

[27] Magné N, Bay J-O, Blay J-Y, Gonçalves A, Massard C, Thariat J, et al. Les données incontournables de l'American Society of Clinical Oncology (Asco) 2012 : le point de vue du comité de rédaction du Bulletin du Cancer. Bull Cancer 2012 ; 99(12) : 1209–17.
[28] Lefebvre J-L. Tumeurs « ORL ». Oncologie ; 2012. p. 1–4.
[29] Gestwicki JE, Cairo CW, Strong LE, Oetjen KA, Kiessling LL. Influencing receptor-ligand binding mechanisms with multivalent ligand architecture. J Am Chem Soc 2002 Dec 18 ; 124(50) : 14922–33.
[30] Simons K, Ikonen E. Functional rafts in cell membranes. Nature 1997 Jun 5 ; 387(6633) : 569–72.
[31] Lingwood D, Kaiser HJ, Levental I, Simons K. Lipid rafts as functional heterogeneity in cell membranes. Biochem Soc Trans 2009 Oct ; 37(Pt 5) : 955–60.
[32] Claron M. Synthèse de vecteurs peptidiques non-viraux : vectorisation et ciblage tumoral. Joseph Fourrier : Grenoble ; 2013.
[33] Bozon A. Le RAFT-RGD radiomarqué avec un émetteur béta- comme nouvel agent de radiothérapie interne vectorisée ; 2013.
[34] Sancey L, Garanger E, Foillard S, Schoehn G, Hurbin A, Albiges-Rizo C, et al. Clustering and internalization of integrin alphavbeta3 with a tetrameric RGD-synthetic peptide. Mol Ther 2009 May ; 17(5) : 837–43.
[35] Sancey L, Ardisson V, Riou LM, Ahmadi M, Marti-Batlle D, Boturyn D, et al. In vivo imaging of tumour angiogenesis in mice with the alpha(v)beta (3) integrin-targeted tracer 99mTc-RAFT-RGD. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007 Dec ; 34(12) : 2037–47.
[36] Faraji AH, Wipf P. Nanoparticles in cellular drug delivery. Bioorg Med Chem 2009 Apr 15 ; 17(8) : 2950–62.
[37] Gisselbrecht S, Kahn A. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie : John Libbey Eurotext ; 2007.
[38] Dancey JE, Chen HX. Strategies for optimizing combinations of molecularly targeted anticancer agents. Nat Rev Drug Discov 2006 Aug ; 5(8):649–59.

Chapitre 5

Aspects thérapeutiques

PLAN DU CHAPITRE

Principaux traitements des différents cancers des voies aéro-digestives supérieures

D. de Raucourt, J.P. Rame, M.Y. Louis, D. Blanchard

Les tableaux présentés dans ce chapitre représentent les principales options thérapeutiques des différentes localisations de carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS). Ils ne sont pas en eux-mêmes un référentiel mais un guide global, et donc incomplet, présentant les principales options thérapeutiques habituelles en fonction du siège de la tumeur et de son stade.

Le traitement des cancers des VADS ne repose pas sur des protocoles univoques de traitement mais le plus souvent sur des options tenant compte des possibilités thérapeutiques locales, des souhaits du patient et de son état général. Les patients atteints de cancers des VADS présentent par ailleurs de fréquentes comorbidités qui doivent être prises en compte dans les indications thérapeutiques en appréciant pour chaque situation le rapport bénéfice/risque attendu. C'est toujours après un bilan complet (cf. recommandation SFORL sur le bilan des carcinomes des VADS) et dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire que les choix thérapeutiques doivent être effectués. La prise en charge de ces cancers doit répondre aux exigences des différents Plans cancer [1].

La chirurgie est toujours une thérapeutique essentielle des carcinomes des VADS. Les progrès actuels portent sur :

- la chirurgie minimale invasive permettant des résections transorales éventuellement au laser ou robot-assistées. Ces techniques ne doivent pas faire oublier les règles de la chirurgie carcinologique en particulier l'objectif de limites d'exérèse saines ;
- la technique du ganglion sentinelle réalisable pour les patients présentant une tumeur inférieure à 3 cm et N0 clinique et en TDM utilisable principalement pour la cavité buccale et l'oropharynx [2, 3] ;
- les différentes techniques de reconstruction permettant une réhabilitation des tissus osseux et des tissus mous en cas d'exérèses importantes et ayant pour but de diminuer les séquelles fonctionnelles et esthétiques [4].

Radiothérapie

Les traitements par radiothérapie sont classiquement réalisés à raison de 5 fractions de 2 grays par semaine. Dans certains cas, une augmentation du fractionnement (2 séances par jour) ou une accélération du traitement (augmentation des doses à chaque séance) peuvent être effectuées dans le but d'augmenter l'efficacité du traitement au détriment de la tolérance précoce (nécessité d'un suivi et d'une prise en charge diététique). Pour les patients en mauvais état général, un hypofractionnement peut être proposé dans le but d'améliorer la tolérance au détriment de l'efficacité. Les nouvelles techniques permettant une irradiation conformationnelle en modulation d'intensité réduisent les séquelles tardives de la radiothérapie en particulier l'hyposialie. La dose délivrée est comprise entre 50 (prophylactique) et 70 grays (tumeur en place ou signes histologiques de gravité) dans les différents volumes.

Curiethérapie

La curiethérapie est moins utilisée qu'elle ne l'a été. Elle reste une alternative possible, en particulier pour les tumeurs de la cavité buccale. Elle nécessite une équipe entraînée et une hospitalisation en chambre protégée [5–7].

Chimiothérapie

La chimiothérapie est utilisée :

- en association avec la radiothérapie pour les tumeurs en place (radio-chimiothérapie concomitante) [8] dont elle augmente l'efficacité mais aussi les effets secondaires. L'indication doit être pesée en fonction de l'âge et de l'état général. Elle nécessite un suivi diététique étroit. Plusieurs protocoles sont possibles :
  - carboplatine 70 mg/m^2/jour J1 à J4 et 5FU 600 mg/m^2/jour de J1 à J4 semaines 1–4 et 7 de la radiothérapie,
  - cisplatine 100 mg/m^2 J1, 22, 43,
  - cisplatine 100 mg/m^2 J1 + 5FU 1000 mg/m^2 J2 à 5, semaines 1 et 5 de la radiothérapie,
  - cisplatine 20 mg/m2 J1 à 5 + 5FU 1000 mg/m^2 J2 à 5, semaines 1 et 5 de la radiothérapie ;
- en association avec la radiothérapie postopératoire en cas de critères histologiques de gravité (ruptures capsulaires, limites envahies…) : seuls les protocoles associant le cisplatine à la radiothérapie ont fait la preuve de leur efficacité (cisplatine 100 mg/m^2 J1, 22 et 43) [9–12] ;

- en induction : le protocole de référence est le TPF (Taxotère® 75 mg/m^2 J1, cisplatine 75 mg/m^2 J1, 5-FU 750 mg/m^2/j J1 à 5. Cette indication est validée pour les protocoles de préservation laryngée (voir tableau 5.1***) [13, 14]. Dans les autres indications, les résultats des études sont divergents : 3 études sont négatives et une étude est positive en faveur de la chimiothérapie d'induction. D'autres études sont en cours. Hors essai clinique, les indications paraissent limitées, ne se concevant que comme une alternative au traitement concomitant après discussion en RCP en fonction du contexte du patient (comorbidités, âge, statut OMS, statut ganglionnaire, délai de mise en œuvre de la radio-chimiothérapie concomitante, cancers d'évolution rapide…) [15–18] ;
- pour les patients métastatiques : le protocole de référence est le protocole « EXTREME » : cisplatine (ou carboplatine) 100 mg/m^2 J1, 5FU 1000 mg/m^2 J1-4 (6 cycles ou jusqu'à dose de tolérance) associé au cetuximab 400 mg/m^2 S1 puis 250 mg/m^2 hebdomadaire jusqu'à progression [19].

Les thérapies ciblées sont représentées par le cetuximab qui est la seule thérapeutique ciblée ayant l'AMM actuellement dans les carcinomes des VADS. Beaucoup d'autres molécules font l'objet d'études cliniques. Le cetuximab est indiqué :

- en association avec la radiothérapie où il représente une alternative à la radio-chimiothérapie concomitante (en particulier en cas de contre-indication aux sels de platines) [20] ;
- en association avec la chimiothérapie par sel de platine et 5FU chez les patients métastatiques [19] (tableau 5.1).

Tableau 5.1. Techniques opératoires selon la localisation [22–29].

LARYNX (28 %)			
Plan glottique	T1	– Radiothérapie exclusive – Chirurgie endoscopique laser – Chirurgie ouverte fonctionnelle* (cordectomie, laryngectomie frontale antérieure, laryngectomie fronto–latérale)	– Pas de traitement ganglionnaire systématique – Le choix du traitement se fera en fonction des possibilités d'exposition endolaryngée, du choix du patient et éventuellement de sa profession (professionnel de la voix) – La chirurgie endoscopique laser est le traitement le moins coûteux – Survie à 5 ans 90 %
	T2 N0 N1	– Chirurgie endoscopique laser – Radiothérapie exclusive – Chirurgie ouverte fonctionnelle* (laryngectomie frontolatérale ou subtotale avec épiglottoplastie ou CHEP)	– Traitement ganglionnaire systématique – – Radiothérapie postopératoire** si rupture capsulaire ou > 2 ganglions métastatiques – Survie à 5 ans de 85 % (T2N0) à 40 % (T4)
	T2 N2 N3	– Chirurgie ganglionnaire + radiothérapie** – Radio-chimiothérapie concomitante	
	T3	– Chirurgie ouverte fonctionnelle* si réalisable (Laryngectomie subtotale avec CHP) – Protocole de préservation laryngée*** – Chirurgie : laryngectomie totale	
	T4	– Chirurgie ± radiothérapie postopératoire** – Radio-chimiothérapie concomitante (malade inopérable)	
Étage sus-glottique Margelle laryngée	T1 T2 N0 N1 N2	– Chirurgie ouverte fonctionnelle* (Laryngectomie sus–glottique, hémilaryngopharyngectomie partielle) – Chirurgie endoscopique (laser ou robot–assistée) si bonne exposition – Radiothérapie	– Traitement ganglionnaire systématique – Radiothérapie postopératoire** si rupture capsulaire ou > 2 ganglions métastatiques – Survie à 5 ans 76 à 88 %
	T1 T2 N3	– Chirurgie ganglionnaire + radiothérapie** – Radio-chimiothérapie concomitante – (Chirurgie fonctionnelle avec curage ganglionnaire et radiothérapie)	– En cas de chirurgie fonctionnelle sur la tumeur, une protection du larynx sera effectuée pendant la radiothérapie

(Suite)

Tableau 5.1. Suite.

LARYNX (28 %)			
	T3	– Chirurgie fonctionnelle si réalisable (laryngectomie subtotale avec CHP) – Protocole de préservation laryngée*** – Laryngectomie totale	– Traitement ganglionnaire systématique – Radiothérapie postopératoire** si rupture capsulaire ou > 2 ganglions métastatiques avec protection du larynx en cas de chirurgie fonctionnelle – Survie à 5 ans : 50 à 60 %
	T4	– Chirurgie ± radiothérapie postopératoire** – Radio-chimiothérapie concomitante (malade inopérable)	– Traitement ganglionnaire systématique
Étage sous-glottique		– Radiothérapie exclusive (tumeur limitée) – Protocole de préservation laryngée*** – Chirurgie + radiothérapie (T4) – Radio-chimiothérapie concomitante	– Traitement ganglionnaire systématique incluant les aires récurrentielles
HYPOPHARYNX (20 %)			
Sinus piriforme (83 %)	T1 T2 N0 N1	– Chirurgie ouverte fonctionnelle*+ radiothérapie postopératoire** – Radiothérapie ± chimiothérapie concomitante**** – Protocole de préservation laryngée*** en cas de chirurgie nécessitant une laryngectomie totale	– Traitement ganglionnaire systématique – Seules les tumeurs limitées sans N envahis peuvent bénéficier d'une abstention de radiothérapie postopératoire – Dans certains cas sélectionnés chez des patients bien exposables, la résection de la tumeur peut se faire par voie transorale robot-assistée. – Survie à 5 ans : 12 % tous cas confondus ; en cas de traitement à visée curative : 47 % stades I et II ; 35 % stade III
	T1 T2 N2 N3	– Chirurgie ganglionnaire + radiothérapie** – Chirurgie fonctionnelle* T et chirurgie ganglionnaire + radiothérapie postopératoire** avec si possible protection du larynx – Radio-chimiothérapie concomitante	
	T3	– Protocole de préservation laryngée*** – Chirurgie : pharyngolaryngectomie totale – Radio-chimiothérapie concomitante (malade inopérable)	
	T4	– Chirurgie + radiothérapie postopératoire** – Radio-chimiothérapie concomitante (malade inopérable)	
Région rétrocrico-aryténoïdienne (9 %)	T1 T2 N0 N1	– Radiothérapie ± chimiothérapie concomitante	– Traitement ganglionnaire systématique bilatéral – Pas de possibilité de chirurgie fonctionnelle – L'extension de la tumeur se fait très rapidement vers la bouche de l'œsophage et la chirurgie impose souvent une pharyngolaryngectomie totale circulaire imposant une reconstruction sur tube de calibrage (tube de Montgomery) avec lambeau (lambeau libre antébrachial tubulisé, greffon jéjunal ou lambeau myocutané disposé en fer à cheval...)
	T1 T2 N2 N3	– Chirurgie ganglionnaire + radiothérapie** – Radio-chimiothérapie concomitante	
	T3	– Protocole de préservation laryngée *** – Chirurgie : pharyngolaryngectomie totale – Radio-chimiothérapie concomitante	
	T4	– Chirurgie + radiothérapie postopératoire** – Radio-chimiothérapie concomitante (patient inopérable)	

Paroi pharyngée postérieure (8 %)	T1 T2 N0 N1	– Chirurgie fonctionnelle* – Radiothérapie (± chimiothérapie concomitante)	– Traitement ganglionnaire systématique bilatéral – Dans certains cas, la chirurgie peut se faire par voie transorale au laser ou robot assistée mais il existe un risque de spondylodiscite
	T1 T2 N2 N3	– Chirurgie ganglionnaire + radiothérapie** – Radio-chimiothérapie concomitante	
	T3 T4	– Protocole de préservation laryngée*** – Pharyngolaryngectomie totale circulaire + radiothérapie postopératoire** – Radio-chimiothérapie concomitante (patient inopérable)	– La réalisation d'une pharyngolaryngectomie totale circulaire nécessite un temps de reconstruction pouvant faire appel à un lambeau libre antébrachial, un lambeau libre de jéjunum ou un lambeau myocutané sur tube de calibrage (tube de Montgomery)
OROPHARYNX (20 %)			
Amygdale	T1T2 N0N1	– Radiothérapie (± chimiothérapie) – Chirurgie ± radiothérapie postopératoire**	– La chirurgie se fait selon les cas par : Voie endobuccale (éventuellement robot-assistée) Voie cervicale sous-mandibulaire Voie de mandibulotomie Voie transmandibulaire ± reconstruction – Traitement ganglionnaire systématique, y compris pour les N0 – Technique du ganglion sentinelle possible pour les patients N0 – Le choix de radio-chimiothérapie concomitante plutôt que chirurgie se fait pour les patients inopérables ou en cas de séquelles importantes prévisibles (déglutition) – Les lésions liées à l'HPV sont plus radio- et chimio-sensibles – Survie à 5 ans : de 70 % (T1 N0) à 30 % (T3N1) ; 20 % T4 ; tous cas confondus 30 à 40 %
	T1T2 N2N3	– Chirurgie + radiothérapie postopératoire** – Radio-chimiothérapie concomitante	
	T3 T4	– Chirurgie + radiothérapie postopératoire** – Radio-chimiothérapie concomitante	
Sillon glosso-amygdalien Base de langue	– Chirurgie + radiothérapie postopératoire** – Association radio-chimiothérapie concomitante – Chirurgie ganglionnaire + radio-chimiothérapie postopératoire (T1 N2 ou N3)		
Sillon glosso-épiglottique	T1T2 N0N1	– Chirurgie fonctionnelle (sub-glosso-laryngectomie sus-glottique) ± radiothérapie postopératoire** – Radiothérapie (± chimiothérapie)	– Traitement ganglionnaire bilatéral systématique – Dans certains cas, la chirurgie peut se faire par voie transorale au laser ou robot-assistée
	T1 T2 N2 N3	– Radio-chimiothérapie concomitante – Chirurgie + radiothérapie postopératoire** – Chirurgie ganglionnaire + radiothérapie** (avec si possible protection du larynx)	
	T3 T4	– Chirurgie + radiothérapie postopératoire** – Radio-chimiothérapie concomitante – Protocole de préservation laryngée***	– Traitement ganglionnaire bilatéral systématique – La chirurgie impose le plus souvent un sacrifice du larynx : sub-glosso-laryngectomie totale

(*Suite*)

Tableau 5.1. Suite.

OROPHARYNX (20 %)			
Luette Voile	T1	– Chirurgie endobuccale – Radiothérapie	– Se méfier d'une adénopathie rétropharyngée (intérêt éventuel d'une lymphoscintigraphie pour les N0) – Seuls les petits T1 N0 peuvent ne pas avoir de traitement ganglionnaire ; dans les autres cas traitement ganglionnaire bilatéral. – Pour les N0 avec tumeur < 3 cm, la technique du ganglion sentinelle est possible. – Survie à 5 ans tous cas confondus : 35 %
	Autres cas	– Radiothérapie ± chimiothérapie concomitante – La chirurgie est une alternative qui pose des difficultés de reconstruction	
Paroi pharyngée postérieure	T1 T2 N0 N1	– Radiothérapie (± chimiothérapie concomitante) – Chirurgie ± radiothérapie postopératoire**	– Traitement ganglionnaire systématique bilatéral – Dans certains cas, la chirurgie peut se faire par voie transorale (éventuellement au laser ou robot-assistée) mais il existe un risque de spondylodiscite
	T1 T2 N2 N3	– Chirurgie ganglionnaire + radiothérapie** – Radio-chimiothérapie concomitante	
	T3 T4	– Chirurgie + radiothérapie postopératoire** – Radio-chimiothérapie concomitante	– Traitement ganglionnaire bilatéral systématique – La chirurgie nécessite des techniques de reconstruction (lambeau libre antébrachial…) – Survie à 5 ans : 20 %
CAVITÉ ORALE > 30 %			
Plancher buccal	Tumeur < 3 cm et à distance de la mandibule	– Curiethérapie – Chirurgie ± radiothérapie postopératoire**	– La chirurgie peut nécessiter une résection mandibulaire non interruptrice ou interruptrice – La chirurgie de reconstruction est indispensable dans les résections mandibulaires interruptrices symphysaires, utile pour les exérèses étendues du plancher – Traitement ganglionnaire systématique (Pour les N0 et tumeur < 3 cm technique du ganglion sentinelle possible) – Survie à 5 ans : de 70 % (stade I) à 9 % (stade IV)
	Autres cas	– Chirurgie ± radiothérapie postopératoire** – Radio-chimiothérapie concomitante (patient inopérable ou extension tumorale ou ganglionnaire importante)	
Gencive inférieure		– Chirurgie + radiothérapie postopératoire** – Si patient inopérable : association radio-chimiothérapie concomitante	– La chirurgie nécessite une résection mandibulaire. Si celle-ci est interruptrice une reconstruction doit être proposée – Survie à 5 ans : de 64 % (stade I) à 10 % (stade IV)
Gencive supérieure		– Chirurgie + radiothérapie postopératoire** – Si patient inopérable : association radio-chimiothérapie concomitante	La chirurgie peut provoquer une communication bucco-sinusienne nécessitant : – soit un appareil obturateur – soit une reconstruction chirurgicale – Survie à 5 ans : de 64 % (stade I) à 29 % (stade IV)
Face muqueuse de joue		– Chirurgie + radiothérapie postopératoire** – Association radio-chimiothérapie concomitante	– Une chirurgie de reconstruction peut être nécessaire – Technique du ganglion sentinelle possible pour les patients N0 – Survie à 5 ans : de 72 % (stade I) à 0 % (stade IV)

Région intermaxillaire	T1 N0, N1, N2	Chirurgie endobuccale + curage ± radiothérapie postopératoire**	– Technique du ganglion sentinelle possible pour les patients N0-
	T2T3	– Chirurgie + radiothérapie postopératoire** – Radio-chimiothérapie concomitante (patient inopérable)	La chirurgie peut nécessiter : – une résection mandibulaire non interruptrice – un abord par voie transmandibulaire avec ostéosynthèse – une reconstruction par lambeau
	T4	– Chirurgie avec résection mandibulaire + radiothérapie postopératoire** – Association radio-chimiothérapie concomitante	– Une reconstruction mandibulaire doit être proposée
	T1, T2 N3	– Chirurgie ganglionnaire + radiothérapie postopératoire** – Radio-chimiothérapie concomitante – Chirurgie + radiothérapie postopératoire**	
Langue mobile	T < 3 cm	– Chirurgie endobuccale – Curiethérapie	– Traitement ganglionnaire systématique sauf petit T1 superficiel sous couvert d'une surveillance – Technique du ganglion sentinelle possible pour les patients N0
	T2 > 3 cm T3	– Chirurgie + radiothérapie postopératoire**	– Reconstruction linguale éventuelle – Traitement ganglionnaire systématique
	T4	– Radio-chimiothérapie concomitante – Chirurgie + radiothérapie postopératoire**	
CAS PARTICULIERS			
Adénopathies métastatiques de carcinome épidermoïde sans porte d'entrée		– Chirurgie ganglionnaire (associée éventuellement à une amygdalectomie bilatérale) – Radiothérapie postopératoire **. La radiothérapie intéresse les aires ganglionnaires bilatérales et les muqueuses oropharyngées et pharyngolaryngées. Chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire limitée, on peut discuter d'une irradiation unilatérale [21].	– TEP préopératoire pour recherche de la tumeur primitive
Patients métastatiques		– Chimiothérapie – Traitement local éventuel (radiothérapie) en fonction de la symptomatologie	– Soins de support +++

* La chirurgie fonctionnelle correspond à des interventions (laryngectomies partielles) conservant les 3 fonctions laryngées : respiration, phonation, déglutition. Ces interventions nécessitent au minimum la conservation d'une unité crico-aryténoïdienne fonctionnelle, d'une base de langue fonctionnelle et de la sensibilité laryngée conservée au moins d'un côté.
** La radiothérapie postopératoire s'accompagne de chimiothérapie concomitante essentiellement en cas de critères histologiques défavorables (ruptures capsulaires, envahissement périnerveux, emboles vasculaires, atteintes des limites d'exérèse, > 3 ganglions envahis). Cette indication doit être pesée en fonction de l'âge et de l'état général du patient du fait des difficultés éventuelles de tolérance.
*** Les protocoles de préservation laryngée consistent :

- soit en une chimiothérapie première d'induction suivie de réévaluation :
  - en cas de bonne réponse traitement par radiothérapie,
  - en cas de mauvaise réponse, maintien de l'indication chirurgicale comprenant une laryngectomie totale,
  - la place d'une chirurgie partielle en cas de réponse incomplète reste très discutée et non validée par des essais comparatifs,
- soit en une radio-chimiothérapie concomitante (éventuellement suivie de chirurgie de rattrapage si échec).

Références

[1] http://www.e-cancer.fr/en.

[2] Ross GL, Soutar DS, Gordon MacDonald D, Shoaib T, Camilleri I, Roberton AG, et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer : preliminary results of a multicenter trial. Ann Surg Oncol 2004 Jul ; (7) : 690–6.

[3] 1 Nieuwenhuis EJ, van der Waal I, Leemans CR, Kummer A, Pijpers R, Castelijns JA, et al. Histopathologic validation of the sentinel node concept in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Head Neck 2005 Feb ; 27(2) : 150–8.

[4] Pierre CS, Dassonville O, Chamorey E, Poissonnet G, et al. Long-term functional outcomes and quality of life after oncologic surgery and microvascular reconstruction in patients with oral or oropharyngeal cancer. Acta Otolaryngol 2014 Oct ; 134(10) : 1086–93.

[5] Yoshida K, Takenaka T, Akiyama H, Yamazaki H, Yoshida M, Masui K, et al. Three-dimensional image-based high-dose-rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer. J Radiat Res 2014 Jan 1 ; 55(1) : 154–61.

[6] Bourgier C, Coche-Déquéant B, Fournier C, Castelain B, Prévost B, Lefebvre JL, et al. Exclusive low-dose-rate brachytherapy in 279 patients with T2N0 mobile tongue carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Oct 1 ; 63(2) : 434–40.

[7] Urashima Y, Nakamura K, Shioyama Y, Sasaki T, Ohga S, Toba T, et al. Long-term functional outcome of brachytherapy for carcinoma of the mobile tongue : focus on the atrophic change of irradiated tongue. J Clin Oncol 2006 Nov ; 36(11) : 681–7.

[8] Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 2009 Jul ; 92(1) : 4–14.

[9] Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004 May 6 ; 350(19) : 1937–44.

[10] 1 Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004 May 6 ; 350(19) : 1945–52.

[11] 1 Argiris A. Karamouzis MV, Johnson JT, Heron DE, Myers E, Eibling D, Cano E, Urba S, Gluckman J, Grandis JR, Wang Y, Agarwala SS. Laryngoscope 2008 Mar ; 118(3) : 444–9.

[12] Racadot S, Mercier M, Dussart S, Dessard-Diana B, Bensadoun RJ, Martin M, et al. Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. Radiother Oncol 2008 May ; 87(2) : 164–72.

[13] 1 Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer : preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst 1996 Jul 3 ; 88(13) : 890–9.

[14] Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst 2009 Apr 1 ; 101(7) : 498–506.

[15] Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, Buffoli A, Koussis H, Mione CA, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanead and neck cancer : a phase II randomized study. Ann Oncol 2010 Jul ; 21(7) : 1515–22.

[16] Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. Ann Oncol 2014 Jan ; 25(1) : 216–25.

[17] Budach W, Boelke E, Kammers K, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy as treatment of unresected locally advanced head and neck cancer squamous cell cancer (HNSCC) : a meta-analysis of radomized trials. Abstract ASCO 2014. J Clin Oncol 2014 ; 32 : P6012.

[18] Ghi M, Paccagnella A, Ferrai D, et al. Concomitant chemoradiation (CRT) or cetuximab/RT (CET/RT) versus induction docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) followed by CRT or CET/RT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LASCCHN). A randomized phase III factorial study (NCT01086826). ASCO 2014 ; PO 6004.

[19] Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008 Sep 11 ; 359(11) : 1116–27.

[20] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006 Feb 9 ; 354(6) : 567–78.

[21] Ligey A, Gentil J, Créhange G, Montbarbon X, Pommier P, Peignaux K, et al. Maingon P Impact of target volumes and radiation technique on loco-regional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node metastases from an unknown primary. Radiother Oncol 2009 ; 93(3) : 483–7.

[22] Réseau Francim. *Le cancer en France : incidence et mortalité. Situation en 1995. Evolution entre 1975 et 1995.* La documentation française, Paris.

[23] Cancers des voies aéro-digestives supérieures ; données actuelles. P. Marandas : Masson ; 2004.

[24] Prades JM, Reyt E. Cancers du larynx EMC. In : Oto-rhino-laryngologie. Paris : Elsevier SAS ; 2013, 20-710-A-10.

[25] Lefebvre JL, Chevalier D. cancer de l'Hypopharynx. In : Oto-rhino-laryngologie. Paris : Elsevier SAS ; 2013, 20-710-A-10.

[26] FNCLCC. Standards, Options et Recommandations pour le diagnostic, le traitement et la surveillance des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx. 1998. http://www.fnclcc.fr.

[27] FNCLCC. Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints de carcinome épidermoïdes de la cavité buccale. 1998. http://www.fnclcc.fr.

[28] Recommandation pour la pratique clinique. Bilan préthérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS. SFORL ; 2011. www.orlfrance.org/download.php?id=169.

[29] De Raucourt D, Rame JP, Louis MY. Principaux traitements des cancers des VADS. Rev Prat 2006 Oct 15 ; 56(15) : 1662–6.

Actualités et innovations chirurgicales en cancérologie ORL

Chirurgies ouvertes

A. Bozec, G. Poissonnet, J.-C. Riss, J. Santini,
O. Dassonville

Malgré les progrès accomplis récemment par la radiothérapie et la chimiothérapie, la chirurgie garde une place centrale dans la prise en charge thérapeutique des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS), que ce soit à la phase initiale ou en rattrapage en cas de récidive après traitement non chirurgical [1]. Le perfectionnement des techniques chirurgicales a permis à cette chirurgie de devenir plus fonctionnelle c'est-à-dire de diminuer la morbidité postopératoire et les séquelles chirurgicales. Parmi les avancées les plus marquantes, il faut citer le développement de la chirurgie endoscopique et transorale, la technique du ganglion sentinelle et les progrès accomplis dans les techniques de reconstruction, notamment par lambeaux libres [2]. Mais la chirurgie ouverte dite « conventionnelle » n'est pas en reste et a connu également des progrès significatifs, notamment dans le traitement des tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx. Elle demeure souvent encore incontournable dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer des VADS, en particulier au stade localement avancé [3].

Progrès de l'instrumentation chirurgicale

Plusieurs instruments permettant à la fois dissection, la section et la coagulation des tissus ont été développés et sont de plus en plus utilisés en chirurgie carcinologique [4, 5]. On peut citer les instruments d'ultracision, de thermocision et de thermofusion. L'intérêt principal est de permettre une chirurgie exsangue ce qui facilite l'exérèse tumorale en améliorant la visualisation des limites de la lésion. Cet avantage est particulièrement précieux dans les chirurgies intéressant le massif lingual, les muscles masticateurs et lors des curages cervicaux en général. En évitant les changements intempestifs d'instruments, ils permettent un gain de temps, ce qui n'est pas négligeable dans les chirurgies carcinologiques lourdes et prolongées. L'inconvénient principal est la nécessité de générateurs spécifiques et le coût du matériel à usage unique qui semble néanmoins acceptable en chirurgie carcinologique. Il a de plus été diminué par le développement de pinces de thermocision réutilisables.

Chirurgie de la tumeur primitive

La chirurgie d'exérèse des cancers des VADS a été marquée par le développement d'une chirurgie plus fonctionnelle. Cette évolution a été permise par le raffinement des voies d'abord chirurgical avec utilisation de techniques de moins en moins invasives mais également par une exérèse plus conservatrice des structures saines environnantes. Par ailleurs, les progrès de la chirurgie reconstructive (voir chapitre spécifique), et en particulier l'apport des lambeaux libres, ont permis de réduire les séquelles fonctionnelles autrefois majeures des chirurgies carcinologiques lourdes [6]. Ainsi, les avancées des techniques de reconstruction ont permis parallèlement de repousser les limites de l'exérèse carcinologique.

Lorsque la voie transorale ou endoscopique ne permet pas une bonne exposition de la tumeur et une exérèse satisfaisante de la tumeur primitive, une chirurgie ouverte est encore fréquemment utilisée. La voie transmandibulaire avec section de la lèvre inférieure était autrefois la technique de référence de la chirurgie des tumeurs localement avancées de la cavité bucco-pharyngée. Le développement de la voie dite de « degloving » avec section mandibulaire parasymphysaire, en particulier chez les patients vierges de tout traitement, permet d'éviter la section de la lèvre inférieure et donc de diminuer la rançon esthétique de la chirurgie [7].

Actuellement, l'utilisation d'une double voie d'abord : transorale et transcervicale permet dans la plupart des cas d'éviter la mandibulotomie et ses complications potentielles (pseudarthrose, infections du matériel d'ostéosynthèse…) [8, 9]. L'exérèse tumorale est débutée par voie transorale, ce qui permet de contrôler le pôle supérieur de la tumeur. Elle est ensuite poursuivie par voie cervicale afin de contrôler le pôle inférieur de la lésion, et réaliser notamment la section basilinguale et pharyngée inférieure (fig. 5.1). Une bonne exposition de la lésion par

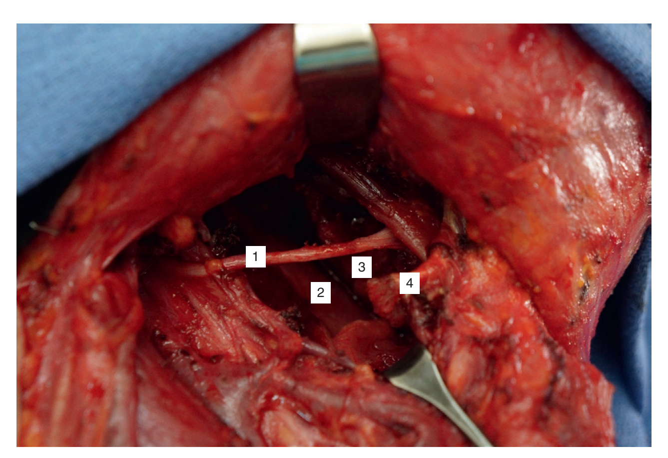


Fig. 5.1.

Oropharyngectomie droite par double voie transorale et cervicale. Vue latérale droite en fin d'exérèse par voie cervicale. 1. Nerf grand hypoglosse (XII) ; 2. Paroi pharyngée postérieure ; 3. Base de langue droite ; 4. Muscle digastrique sectionné.

voie cervicale nécessite la section du muscle mylo-hyoïdien, et souvent des muscles digastrique et stylo-hyoïdien [9]. Lorsque la tumeur s'étend en bas vers le carrefour des replis, le sacrifice de la grande corne de l'os hyoïde permet d'améliorer l'exposition de la tumeur. Au cours de l'exérèse, le nerf grand hypoglosse (XII) est récliné vers le haut ou vers le bas en fonction de la présentation de la tumeur. Cette double voie d'abord peut être insuffisante en cas de limitation de l'ouverture buccale, de séquelles trophiques cervicales importantes, notamment après radiothérapie, ou d'envahissement tumoral massif dans la base de langue ou dans le muscle ptérygoïdien médial [9, 10]. Il faut alors savoir privilégier la voie transmandibulaire. Par ailleurs, cette voie est peu adaptée à l'utilisation d'un lambeau épais lors de la reconstruction. En effet, la suture de certains lambeaux musculo-cutanés, comme le lambeau de grand pectoral, n'est pas toujours aisée par cette voie et il faut donc privilégier l'utilisation d'un lambeau plus fin pour la reconstruction [9, 10].

La chirurgie est devenue également plus conservatrice vis-à-vis des structures anatomiques non atteintes par le développement tumoral. À l'instar des nouvelles techniques de radiothérapie qui visent à mieux épargner les tissus sains sans pour autant réduire les chances de contrôle tumoral, la chirurgie carcinologique se veut plus ciblée sur le volume tumoral. Ceci ne va bien sûr pas à l'encontre des règles générales de la chirurgie oncologique qui doit toujours s'efforcer de permettre une exérèse tumorale complète avec des marges de sécurité suffisantes. Néanmoins, la chirurgie moderne des cancers des VADS évite autant que possible les sacrifices systématiques non dictés par l'extension de la tumeur. Ainsi, il est possible dans une certaine mesure de réséquer la loge masticatrice sans sacrifice mandibulaire en l'absence d'envahissement osseux proprement dit. Les progrès de l'imagerie médicale aident bien sûr à mieux définir les extensions de la tumeur afin de mieux préserver les tissus sains.

Compte tenu de l'impact pronostique du caractère sain des limites d'exérèse chirurgicale, plusieurs procédés sont actuellement en développement afin de guider le chirurgien en peropératoire. Les techniques d'imagerie optique utilisant l'auto-fluorescence ou divers agents de contraste moléculaire ciblant des marqueurs protéiques aussi spécifiques que possible de la cellule cancéreuse pourraient permettre de guider le chirurgien dans l'exérèse tumorale en mettant en évidence des reliquats tumoraux microscopiques résiduels dans le lit d'exérèse [11]. Dans cette perspective, l'imagerie optique de fluorescence proche infrarouge fait partie des techniques les plus prometteuses et les plus avancées dans leur développement clinique.

Le développement actuel de l'analyse biomoléculaire des marges d'exérèse chirurgicale devrait également dans un futur proche aider à améliorer la qualité de l'exérèse chirurgicale. En effet, l'analyse extemporanée des recoupes effectuées au pourtour des limites de l'exérèse peut dans certains cas être mise en défaut et il arrive que l'analyse histologique définitive retrouve un envahissement tumoral minime sur une recoupe jugée saine en peropératoire. Certaines analyses biomoléculaires (étude de la méthylation génique par exemple) permettent de manière automatisée de déterminer le caractère sain ou tumoral des recoupes tissulaires. De plus, les progrès techniques récents ont permis de réduire le temps nécessaire à ce type d'analyse qui devrait bientôt devenir compatible avec une utilisation en peropératoire [12].

Références

[1] Wong RJ, Shah JP. The role of the head and neck surgeon in contemporary multidisciplinary treatment programs for advanced head and neck cancer. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2010 ; 18 : 79–82.

[2] Yao M, Epstein JB, Modi BJ, Pytynia KB, Mundt AJ, Feldman LE. Current surgical treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Oral Oncol 2007 ; 43 : 213–23.

[3] Gourin CG, Johnson JT. A contemporary review of indications for primary surgical care of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 2009 ; 119 : 2124–34.

[4] Ferri E, Armato E, Spinato G, Lunghi M, Tirelli G, Spinato R. Harmonic scalpel versus conventional haemostasis in neck dissection : a prospective randomized study. Int J Surg Oncol 2013 ; 2013 : 369345.

[5] Fakhry N, Michel J, Santini L, Lagier A, Turner F, Dessi P, et al. Utility of the LigaSure vessel sealing system during major head and neck cancer surgery. J Laryngol Otol 2012 ; 126 : 815–7.

[6] Pierre CS, Dassonville O, Chamorey E, Poissonnet G, Riss JC, Ettaiche M, et al. Long-term functional outcomes and quality of life after oncologic surgery and microvascular reconstruction in patients with oral or oropharyngeal cancer. Acta Otolaryngol 2014 ; 134 : 1086–93.

[7] Baek CH, Lee SW, Jeong HS. New modification of the mandibulotomy approach without lip splitting. Head Neck 2006 ; 28 : 580–6.

[8] Pelliccia P, Martinez Del Pero M, Mercier G, Al Felasi M, Iannetti G, Bartolomeo M, et al. Mini-invasive lateral oropharyngectomy for T3-T4a oropharyngeal cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013 ; 270 : 1419–25.

[9] Bozec A, Poissonnet G, Chamorey E, Sudaka A, Laout C, Vallicioni J, et al. Transoral and cervical approach without mandibulotomy for oropharynx cancer with fasciocutaneous radial forearm free flap reconstruction. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2009 ; 126 : 182–9.

[10] Laccourreye O, Benito J, Garcia D, Menard M, Bonfils P, Holsinger C. Lateral pharyngotomy for selected invasive squamous cell carcinoma of the lateral oropharynx. Part II : when and why. Laryngoscope 2013 ; 123 : 2718–22.

[11] Keereweer S, Sterenborg HJ, Kerrebijn JD, Van Driel PB, Baatenburg de Jong RJ, et al. Image-guided surgery in head and neck cancer : current practice and future directions of optical imaging. Head Neck 2012 ; 34 : 120–6.

[12] Hayashi M, Guerrero-Preston R, Okamura J, Michailidi C, Kahn Z, Li X, et al. Innovative rapid gene methylation analysis of surgical margin tissues in head and neck cancer. Ann Surg Oncol 2014 ; 21 : 3124–31.

Chirurgie endoscopique au laser en cancérologie des VADS

F. Jegoux, S. Morinière

La chirurgie par voie endoscopique au laser (VEL) est une technique mini-invasive qui a pour but de permettre une résection respectant les règles carcinologiques habituelles et une meilleure épargne des tissus sains. Elle doit ainsi permettre des suites fonctionnelles plus simples avec un rétablissement plus rapide du patient en comparaison aux voies d'abord externes, mais sans compromettre les résultats carcinologiques. Cette chirurgie a été initialement réservée à des tumeurs de stade très précoce et à quelques localisations, mais ses indications ont été progressivement étendues par de nombreuses équipes à des tumeurs de plus grande taille et de localisations plus difficiles [1–3].

Sélection et évaluation des patients éligibles

La chirurgie endoscopique nécessite une sélection appropriée de la tumeur (stade et localisation) et du patient (qualité de l'exposition, fragilités).

La sélection de la tumeur est basée sur la probabilité de parvenir à une résection en marge saine. Hormis la taille tumorale, c'est principalement la capacité d'exposition de la tumeur et de ses marges qui conditionne sa résécabilité par voie endoscopique. Certains critères peuvent être analysés dès l'examen clinique (limitation de l'ouverture buccale, excès de longueur du bloc incisif maxillaire, hypertrophie de base de langue et score de Mallampati). La capacité d'exposition réelle doit ensuite être déterminée lors de l'endoscopie diagnostique. Au cours de celle-ci, il faut s'assurer des possibilités d'exposition satisfaisante de la tumeur et de toutes ses limites. Cette évaluation doit tenir compte également de la particularité technique du laser qui impose un accès linéaire en permanence à la zone de section souhaitée. Ainsi, la section de la partie la plus inférieure des marges de résection peut-elle poser problème, en particulier lorsque que le volume tumoral est important.

L'évaluation du patient lui-même doit comporter la recherche de contre-indications anesthésiques, et d'une incapacité pulmonaire à tolérer d'éventuelles fausses routes. Elle relève d'une évaluation par l'interrogatoire (toux chronique, épisodes de broncho-pneumopathies, importance de l'intoxication tabagique), l'examen clinique (auscultation thoracique) et aussi au moindre doute par la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires. Ce risque broncho-pulmonaire est plus fréquent en cas de chirurgie du larynx et de l'hypopharynx mais n'est pas nul pour les chirurgies endoscopiques de l'oropharynx en particulier de la base de langue.

Technique

Matériel

Plusieurs types de lasers possèdent des caractéristiques intéressantes pour le traitement de lésions muqueuses ORL. Le laser CO_2 (10 600 nm) possède des capacités de sections excellentes et peut être disponible sur fibre. Le laser Néodyme-YAG (Neodyme-doped Yttrium, Aluminium Grenat) (1 640 nm) est utilisé pour la vaporisation ; le laser KTP (Potassium Titanyl Phosphate) (532 nm) est utilisé pour la coagulation de lésion vasculaires ; le laser Holmium-YAG (Holmium-doped Yttrium Aluminium Grenat) (2 100 nm) est utilisé pour la destruction cartilagineuse et osseuse ; le laser Diode (diode laser ou laser à semi-conducteur) est un laser plus polyvalent car convient à la section superficielle et à la coagulation. En cancérologie ORL, ce sont principalement le laser CO_2 et le laser diode qui sont utilisés.

Les effets tissulaires dépendent de la fluence, c'est-à-dire de la puissance en fonction du temps d'exposition. Ainsi, on obtient une coagulation, par une faible puissance, avec une durée de tirs prolongée ; une section par une forte puissance sur un temps très court. Le mode de tir continu ou pulsé conditionne aussi l'effet obtenu. Un tir pulsé contient des phases de relaxation qui évitent l'effet thermique en profondeur et les destructions tissulaires secondaires. Le tir continu entraîne une destruction en profondeur.

La plupart des lasers CO_2 actuellement commercialisés sont équipés d'un jeu de pièces à main varié et de micromanipulateurs qui permettent une grande variété de formes (point, ligne droite, ligne courbe, cercle) et de tailles de spot et une grande sensibilité et précision de manipulation par leur système robotisé : l'Easyspot® de DEKA®, l'Acuspot® de Bernas Medical® ou l'Acublade de Lumenis®.

Techniques d'exérèse

Les critères de qualité de la chirurgie carcinologique et en particulier transorale au laser ont été bien décrits par Vergez et al. [4]. Pour l'oropharynx, l'exposition est réalisée à l'aide d'un écarteur de type Boyle-Davis, Kilner, ou de Digmann, qui sert classiquement aux amygdalectomies avec la tête en position de légère extension. Pour le larynx, l'exposition est réalisée à l'aide d'un laryngoscope fermé. La tête est alors préférentiellement positionnée en extension par rapport au cou et le cou en flexion par rapport au thorax. L'emploi de dispositifs permettant le recul du larynx peut parfois être utile (bande adhésive élastique fixée à la têtière).

L'usage du laser impose des mesures de protection de la peau du patient par un champ humide ainsi que du personnel du bloc (port de lunettes, prévenir avant de tirer, signalétique obligatoire, $fiO_2 < 30\,\%$).

Dans un premier temps, la tumeur est exposée et le bilan de lésion permet de s'assurer qu'elle n'a pas évolué depuis l'endoscopie initiale. La totalité de ses berges doit être accessible en comprenant des marges de sécurité. Le trait de résection est dans un premier temps tatoué en pointillé, puis la section muqueuse est réalisée en totalité en périphérie de la tumeur. Il faut débuter l'incision à la partie la plus inférieure pour ne pas être gêné par un saignement. La résection de la partie profonde est ensuite débutée en passant en dehors du constricteur pharyngé. Au niveau du pharynx, la résection peut emporter une partie de la graisse parapharyngée, du ptérygoïdien ou du fascia prévertébral. Au niveau du larynx, le périchondre ou une partie du cartilage thyroïde, un aryténoïde, tout ou partie de l'épiglotte peuvent être réséqués. Les recoupes sont préférentiellement réalisées au fur et à mesure de la résection afin de les orienter correctement.

La principale limite de cette technique est le confort et l'instrumentation opératoire [4]. La rectitude du faisceau laser et des micro-instruments imposent que la tumeur soit disséquée perpendiculairement au faisceau. La corde vocale et la bande ventriculaire ont une orientation optimale pour cela. Les autres localisations citées (pharyngées, épiglottiques…) sont de dissection plus délicate et imposent de basculer la tumeur dans un plan orthogonal, à fragmenter la pièce tumorale ou encore à s'aider d'un laser sur fibre en complément soit diode, soit CO_2.

Suites fonctionnelles, complications

Dans la majorité des cas, une trachéotomie n'est pas nécessaire lorsqu'il s'agit d'une résection oropharyngée postérieure ou latérale, glottique ou épiglottique. Les résections supraglottiques et basilinguales sont plus à risque d'œdème et de fausses routes et doivent faire discuter la réalisation d'une trachéotomie en particulier dans le cas où des évidements latéraux sont associés.

La reprise alimentaire se fait le jour même pour les petites résections, notamment du plan glottique, mais les autres résections justifient le plus souvent la mise en place d'une sonde nasogastrique pour quelques jours, associée à une rééducation précoce de la déglutition.

Les complications rapportées sont : l'hémorragie, l'infection du site opératoire, la fistulisation en cas d'évidement

associé, l'emphysème, détresse respiratoire par œdème et/ou inhalation, pneumopathies de déglutition, troubles durables de la déglutition, troubles durables de la qualité vocale [5].

Indications et résultats

Les localisations préférentielles pour la chirurgie endoscopique au laser sont :

- pour le larynx : toutes les localisations sont accessibles au laser, y compris la margelle laryngée (fig. 5.2). La région sous-glottique et la commissure antérieure sont plus difficiles à exposer ;
- pour l'hypopharynx : le sinus piriforme membraneux et la paroi postérieure à distance de la bouche œsophagienne ;
- pour l'oropharynx : la paroi postérieure et les piliers postérieurs et la vallécule à distance de la base de langue. Les tumeurs de la base de langue sont plus difficiles à exposer et plus hémorragiques. Il peut être utile de s'aider d'un laser fibre type laser diode (fig. 5.3).

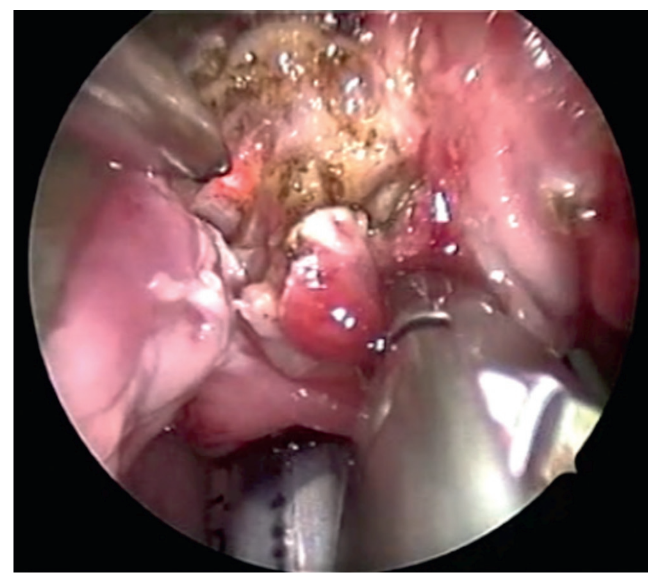
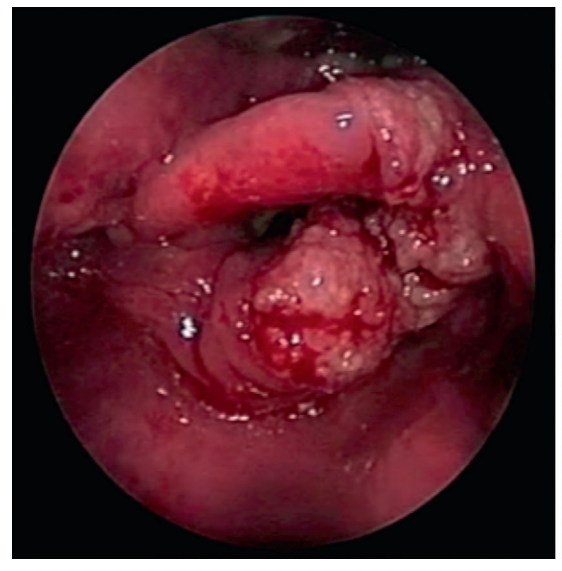


Fig. 5.2.
Résection d'une tumeur de margelle laryngée au laser CO_2.

Chirurgie endoscopique des tumeurs de l'oropharynx

Le pronostic de ces tumeurs est mauvais quel que soit le traitement. Des taux de survie globale, survie sans maladie, contrôle locorégional à 3 ans respectivement de 51 %, 42 % et 66 %, sont rapportés dans deux études françaises multicentriques randomisées [6, 7] de traitements non chirurgicaux qui sont par ailleurs associés à un taux de séquelles fonctionnelles non négligeable qui doit faire limiter l'emploi du terme « traitement conservateur » encore trop souvent employé à tort pour ces traitements [6, 8, 9].

Les résultats carcinologiques de la chirurgie par VEL pour des patients sélectionnés sont similaires à ceux obtenus par voie externe ou par radiothérapie seule. La morbidité opératoire est plus faible qu'après chirurgie par voie externe avec une réduction significative du taux de trachéotomie, de la durée moyenne de séjour et de la durée de nutrition entérale [10–12]. Lorsque cette chirurgie est associée à un



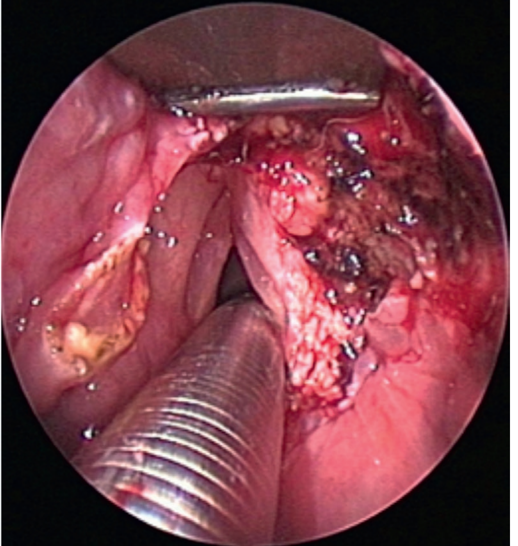


Fig. 5.3.
Résection de base de langue au laser diode (à gauche : fibre introduite dans une canule d'aspiration).

évidement cervical, elle peut permettre d'éviter un traitement postopératoire dans des cas sélectionnés car elle permet un staging histologique complet (pT1-T3N0 ou avec une seule adénopathie de faible taille sans rupture capsulaire et en marges saines). Dans l'étude de Grant et al., les taux de survie à 5 ans des traitements des stades I, II et III par voie endoscopique exclusive sont respectivement de 90, 73 et 70 % [11, 12]. Tschudi et al., et Roosli et al., rapportent des résultats de qualité de vie meilleurs après résection par voie endoscopique qu'après radiothérapie [13, 14]. Dans une série multicentrique américaine de 204 patients atteints de carcinomes de l'oropharynx de stade avancé III ou IV, Haughey et al. rapportent des taux de contrôle local et de survie sans maladie de 97 % et 82 % respectivement [3].

Chirurgie endoscopique des tumeurs du larynx et de l'hypopharynx

La Société européenne de laryngologie a défini une classification internationale des résections glottiques et supraglottiques [15, 16].

La chirurgie par VEL des tumeurs classées T1 à T2 du larynx et de l'hypopharynx a été validée par de nombreuses études rétrospectives et prospectives ainsi que par plusieurs méta-analyses et revues systématiques de la littérature [17–21]. Les résultats oncologiques sont satisfaisants avec une survie spécifique à 5 ans après chirurgie laser des T1a glottiques de 96-100 %, ce qui est identique à ceux de la radiothérapie, mais avec un taux de préservation laryngé à 5 ans qui est significativement meilleur [21]. Le contrôle local après traitement laser des T1b glottiques est également bon et comparable à celui de la radiothérapie [22]. Le taux de contrôle local de 83 à 100 % pour les T2 glottiques et supraglottiques, avec toutefois un pronostic qui semble inférieur lorsqu'une atteinte de la commissure antérieure est associée [23]. Par conséquent, les résultats carcinologiques des résections laser sont comparables à ceux de la chirurgie par voie externe et à ceux de la radiothérapie avec une morbidité significativement moindre que la chirurgie par voie externe et un taux de préservation laryngée meilleur que la radiothérapie. Un avantage de la chirurgie par VEL est de permettre une analyse histologique complète et une meilleure sélection des patients devant faire l'objet d'une intensification thérapeutique (rupture capsulaire, engainements, emboles). Enfin, l'analyse histologique évalue mieux l'envahissement cartilagineux que l'imagerie.

Sur le plan fonctionnel, en comparaison avec les résections faites par voie externe, le bénéfice est significatif. Le respect des muscles infrahyoïdiens ainsi que des constricteurs, la conservation du cartilage thyroïde et de l'os hyoïde expliquent que l'alimentation orale puisse être rapidement réintroduite, la trachéotomie rarement nécessaire et les durées moyennes de séjour (DMS) plus courtes [23]. Les résultats vocaux acoustiques ne sont pas différents de ceux de la radiothérapie en termes de tenue vocale, de fréquence fondamentale et débit ventilatoire, de Jitter (microperturbations fréquentielles) et de Shimmer (microperturbations d'amplitude). Les résultats en termes de qualité vocale exprimée selon le VHI ne sont pas non plus différents [21].

Le coût de la résection par VEL est significativement plus bas que celui de la radiothérapie et de la chirurgie par voie externe [24].

La chirurgie par VEL est plus limitée pour les tumeurs de l'hypopharynx mais est possible dans des cas sélectionnés de stades précoces du sinus piriforme membraneux bien exposables [25]. Le rationnel de cette technique dans cette indication est basé principalement sur des études rétrospectives et de faible effectif mais dans des conditions de cas sélectionnés et par des équipes entraînées, les résultats carcinologiques sont relativement satisfaisants avec un taux de préservation du larynx de 90 %, une survie sans maladie à 5 ans de 60 %. Les résultats des résections par VEL avec évidement homolatéral suivis de radiothérapie sont meilleurs qu'en cas de radiothérapie seule avec de bons résultats [25, 26].

La chirurgie par VEL est réalisable en situation de rattrapage post-radique avec de bons résultats carcinologiques et de préservation laryngée [27–29]. Cependant, bien que non significative, une tendance à la supériorité de la chirurgie par voie externe par rapport au laser a été observée dans la méta-analyse de Ramakrishnan et al. [27]. Les résultats fonctionnels sont, pour certaines études, aussi bons qu'après chirurgie laser première [30].

Enfin, le laser peut être utilisé pour une désobstruction laryngée afin d'éviter une trachéotomie soit en préthérapeutique devant une dyspnée initiatrice, soit dans des situations palliatives sur les très volumineuses tumeurs au-delà de toute ressource thérapeutique. Les œdèmes laryngés post-radiques dyspnéisants peuvent faire l'objet d'un « cloutage » qui consiste à vaporiser par puits réguliers la surface de l'œdème à l'aide d'une faible puissance afin de créer une rétraction des tissus et un affaissement de l'œdème. L'immobilité laryngée liée à la sclérose post-radique peut être traitée par cordotomie ou cordectomie postérieure mais souvent avec des résultats très transitoires du fait du caractère très diffus de la rétraction.

Conclusion

La chirurgie des cancers pharyngo-laryngés par VEL s'adresse aux tumeurs le plus souvent de petite taille et d'exposition facile afin de garantir des marges histologiques saines. L'optimisation du matériel et du niveau d'expertise permettent d'étendre ces d'indications à des tumeurs plus volumineuses et de situation moins simple. Il s'agit d'une chirurgie validée sur le plan carcinologique. Elle permet des suites fonctionnelles le plus souvent plus simples que par voie externe, et reste faisable en territoire irradié. La sélection des patients comme pour la chirurgie partielle par voie externe est nécessaire.

Références

[1] Rich JT, Milov S, Lewis Jr JS, Thorstad WL, Adkins DR, Haughey BH. Transoral laser microsurgery (TLM) +/- adjuvant therapy for advanced stage oropharyngeal cancer: outcomes and prognostic factors. Laryngoscope 2009; 119(9):1709–19, Epub 2009/07/03.

[2] Canis M, Ihler F, Martin A, Wolff HA, Matthias C, Steiner W. Results of 226 patients with T3 laryngeal carcinoma after treatment with transoral laser microsurgery. Head Neck 2014; 36(5) : 652–9 Epub 2013/04/19.

[3] Haughey BH, Hinni ML, Salassa JR, Hayden RE, Grant DG, Rich JT, et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer : a United States multicenter study. Head Neck 2011; 33(12) : 1683–94, Epub 2011/02/02.

[4] Vergez S, Jegoux F, Dolivet G, Moriniere S. Quality assurance in head and neck surgical oncology. Bull Cancer 2014; 101(5) : 496–504, Epub 2014/06/03. Criteres de qualite en chirurgie carcinologique cervicofaciale.

[5] Werner JA, Dunne AA, Folz BJ, Lippert BM. Transoral laser microsurgery in carcinomas of the oral cavity, pharynx, and larynx. Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center 2002; 9(5) : 379–86, Epub 2002/11/01.

[6] Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. J Natl Cancer Inst 1999; 91(24) : 2081–6, Epub 1999/12/22.

[7] Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2004; 22(1) : 69–76, Epub 2003/12/06.

[8] Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003; 349(22) : 2091–8, Epub 2003/12/03.

[9] Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer : an RTOG analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2008; 26(21) : 3582–9, Epub 2008/06/19.

[10] Hartl DM, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Stoeckli SJ, Suarez C, et al. Minimally invasive techniques for head and neck malignancies : current indications, outcomes and future directions. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011; 268(9) : 1249–57, Epub 2011/05/13.

[11] Grant DG, Hinni ML, Salassa JR, Perry WC, Hayden RE, Casler JD. Oropharyngeal cancer : a case for single modality treatment with transoral laser microsurgery. Archives of otolaryngology--head & neck surgery 2009; 135(12) : 1225–30, Epub 2009/12/23.

[12] Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, Pearson BW, Hayden RE, Perry WC. Transoral laser microsurgery for recurrent laryngeal and pharyngeal cancer. Otolaryngology–head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck. Surgery 2008; 138(5) : 606–13, Epub 2008/04/29.

[13] Roosli C, Tschudi DC, Studer G, Braun J, Stoeckli SJ. Outcome of patients after treatment for a squamous cell carcinoma of the oropharynx. Laryngoscope 2009; 119(3) : 534–40, Epub 2009/02/25.

[14] Tschudi D, Stoeckli S, Schmid S. Quality of life after different treatment modalities for carcinoma of the oropharynx. Laryngoscope 2003; 113(11) : 1949–54, Epub 2003/11/07.

[15] Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H, Bradley P, Chevalier D, Djukic V, et al. Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007; 264(5) : 499–504, Epub 2007/03/23.

[16] Remacle M, Hantzakos A, Eckel H, Evrard AS, Bradley PJ, Chevalier D, et al. Endoscopic supraglottic laryngectomy : a proposal for a classification by the working committee on nomenclature, European Laryngological Society. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009; 266(7) : 993–8, Epub 2009/01/09.

[17] Hartl DM. Evidence-based practice : management of glottic cancer. Otolaryngol Clin North Am 2012; 45(5) : 1143–61, Epub 2012/09/18.

[18] Hartl DM, Ferlito A, Brasnu DF, Langendijk JA, Rinaldo A, Silver CE, et al. Evidence-based review of treatment options for patients with glottic cancer. Head Neck 2011; 33(11) : 1638–48, Epub 2011/10/13.

[19] Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, Rinaldo A, Ferlito A. Current trends in initial management of laryngeal cancer : the declining use of open surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009; 266(9) : 1333–52, Epub 2009/07/15.

[20] Bradley PJ, Mackenzie K, Wight R, Pracy P, Paleri V. Consensus statement on management in the UK : transoral laser assisted microsurgical resection of early glottic cancer. Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery 2009; 34(4) : 367–73, Epub 2009/08/14.

[21] Abdurehim Y, Hua Z, Yasin Y, Xukurhan A, Imam I, Yuqin F. Transoral laser surgery versus radiotherapy : systematic review and meta-analysis for treatment options of T1a glottic cancer. Head Neck 2012; 34(1) : 23–33, Epub 2011/03/05.

[22] Taylor SM, Kerr P, Fung K, Aneeshkumar MK, Wilke D, Jiang Y, et al. Treatment of T1b glottic SCC : laser vs. radiation--a Canadian multicenter study. Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale 2013; 42 : 22, Epub 2013/05/16.

[23] Hartl DM, de Mones E, Hans S, Janot F, Brasnu D. Treatment of early-stage glottic cancer by transoral laser resection. Ann Otol Rhinol Laryngol 2007; 116(11) : 832–6, Epub 2007/12/14.

[24] Diaz-de-Cerio P, Preciado J, Santaolalla F, Sanchez-Del-Rey A. Cost-minimisation and cost-effectiveness analysis comparing transoral CO(2) laser cordectomy, laryngofissure cordectomy and radiotherapy for the treatment of T1-2, N0, M0 glottic carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013; 270(4) : 1181–8 Epub 2012/08/09.

[25] Vilaseca I, Blanch JL, Bernal-Sprekelsen M. Transoral laser surgery for hypopharyngeal carcinomas. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2012 ; 20(2) : 97–102, Epub 2012/01/18.
[26] Rudert HH, Hoft S. Transoral carbon-dioxide laser resection of hypopharyngeal carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003 ; 260(4) : 198–206, Epub 2003/04/24.
[27] Ramakrishnan Y, Drinnan M, Kwong FN, Grant DG, Mehanna H, Jones T, et al. Oncologic outcomes of transoral laser microsurgery for radiorecurrent laryngeal carcinoma : a systematic review and meta-analysis of English-language literature. Head Neck 2014 ; 36(2) : 280–5, Epub 2013/06/15.
[28] Reynolds LF, Rigby MH, Trites J, Hart R, Taylor SM. Outcomes of transoral laser microsurgery for recurrent head and neck cancer. J Laryngol Otol 2013 ; 127(10) : 982–6, Epub 2013/10/08.
[29] Steiner W, Vogt P, Ambrosch P, Kron M. Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. Head Neck 2004 ; 26(6) : 477–84, Epub 2004/05/27.
[30] Del Bon F, Piazza C, Mangili S, Redaelli De Zinis LO, Nicolai P. Transoral laser surgery for recurrent glottic cancer after radiotherapy : oncologic and functional outcomes. Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale 2012 ; 32(4) : 229–37, Epub 2012/10/25.

Chirurgie endoscopique par voie transorale robotisée en cancérologie des VADS

S. Morinière, F. Jegoux

Le développement de la chirurgie partielle pour le traitement des tumeurs pharyngo-laryngées dans les années 1970 [1], puis la chirurgie minimale invasive par voie endoscopique au laser CO_2 dans les années 1990 [2] se sont inscrits dans une démarche d'efficacité thérapeutique tout en limitant les séquelles fonctionnelles et esthétiques avec une amélioration des suites postopératoires. La chirurgie endoscopique robot-assistée (TORS) émergente [3] a également pour objectif la réduction des morbidités associées. Cependant, cette chirurgie endoscopique comporte des difficultés qu'il faut bien savoir évaluer pour pouvoir obtenir les mêmes résultats carcinologiques que dans la chirurgie ouverte classique. Ces difficultés sont liées au matériel (robot, écarteur, laryngoscope, instrumentation) aux patients (exposition, anatomie), à la courbe d'apprentissage du chirurgien et de l'équipe, à la tumeur (bourgeonnante, infiltrante…) aux envahissements ganglionnaires et à la technique d'anesthésie.

L'objectif de ce chapitre est de faire le point sur la chirurgie robotique dans la prise en charge des cancers de VADS, et d'envisager les perspectives de développement dans les années à venir.

Principes de la TORS

Le robot Da Vinci® comporte trois composantes : le robot, la console du chirurgien et la colonne technique avec les sources de lumière, la caméra 3D, les générateurs de monopolaire et bipolaire et l'écran de contrôle. L'utilisation d'un des trois écarteurs de bouche spécifique disponibles (FK d'Olympus®, l'écarteur LARS de Fentex® et M de Micro-France®) permet de positionner dans le pharynx l'optique de 8 mm à 0 ou 30 ° ainsi que 2 bras porteurs d'instruments de 5 mm ou 8 mm (une pince et un bistouri électrique monopolaire). Ces bras sont commandés par le chirurgien qui travaille à côté du malade sur une console avec la vision en 3D et un grossissement possible jusqu'à 10 fois. Le temps d'installation (aux alentours de 20 min) de l'écarteur et des bras est essentiel pour permettre une chirurgie optimale. Un assistant est en permanence positionné à la tête du patient pour aspirer, vérifier la position des bras dans la bouche et prévenir des conflits éventuels. Une instrumentiste assure le chargement des instruments sur les bras du robot et leur nettoyage ainsi que la préparation des fils de suture. À la console, le chirurgien manipule, avec la pince pouce index, deux manettes qui transmettent les mouvements aux instruments avec un rapport de 5 pour 1. Ceci permet une grande précision du geste et supprime totalement les tremblements. L'utilisation de ces manettes est très naturelle, ce qui donne une dextérité très appréciable pour l'opérateur qui de plus travaille en position assise, avec les bras sur un support donc dans une position très confortable. Il faut régulièrement repositionner l'écarteur ou les bras au fur et à mesure que la résection tumorale progresse (fig. 5.4).

Indications

Comme le précise l'équipe de Weinstein et al. [4], c'est la réalisation d'une endoscopie préopératoire qui permet de sélectionner les patients candidats pour une chirurgie

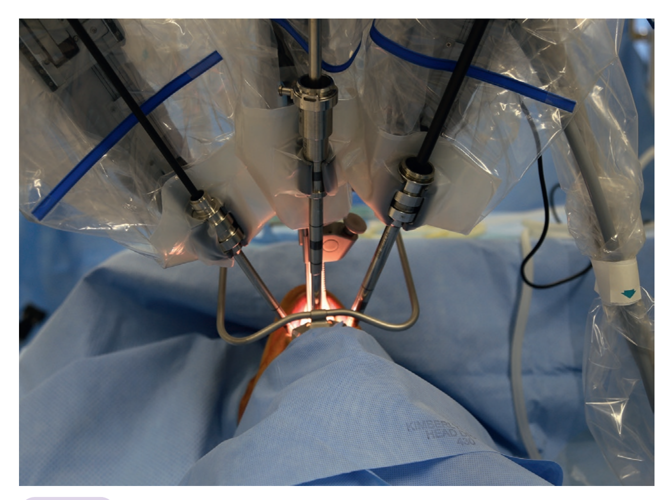


Fig. 5.4.
Installation d'une chirurgie transorale robotisée pour un cancer du pharyngolarynx.

endoscopique robotisée. Elle doit être faite par le chirurgien qui réalisera la chirurgie robotique avec l'écarteur qui sera utilisé pour cette chirurgie. Les principaux critères étudiés, au cours de cette endoscopie préopératoire, sont la situation anatomique de la lésion, sa taille, la qualité de l'ouverture buccale, le caractère denté ou pas du patient, et la morphologie maxillo-mandibulaire. La présence d'une petite ouverture de bouche, de dent sur pivot, d'un rétrognatisme et/ou d'une grosse base de langue est une contre-indication relative que seul le chirurgien peut évaluer. Ainsi, grâce à cette présélection, il y a un nombre très faible de patients exclus du fait d'une mauvaise exposition. Seuls 3 patients sur 150 cas étaient inexposables dans la série de Weinstein et al. [4]. Le temps d'installation (aux alentours de 30 min) de l'écarteur et des bras du robot est essentiel pour permettre une chirurgie optimale.

Les indications actuellement retenues sont les tumeurs T1-T2 [5, 6] de l'oropharynx, de la margelle laryngée et de l'hypopharynx haut. L'absence de retour de force à la console rend la palpation des tissus impossible avec les instruments, donc les tumeurs très infiltrantes en profondeur sont, dans notre expérience, des contre-indications. La taille des instruments de 5 mm permet difficilement de travailler dans l'endolarynx et la chirurgie endoscopique au laser CO_2 a notre préférence dans ces localisations [7].

Courbe d'apprentissage

Le démarrage d'une activité de chirurgie robotique ne s'improvise pas et doit être planifié de manière à ce que l'ensemble de l'équipe soit formé avant de programmer le premier cas. Cette formation doit être systématiquement proposée par les établissements de santé qui investissent dans l'achat coûteux d'un système robotique. Idéalement, la planification du premier cas doit être située dans les 15 jours qui suivent cette formation. Ce doit être un cas facile (petite tumeur de l'amygdale, kyste de base de langue voire simple endoscopie) et une supervision par un chirurgien expérimenté en TORS en souhaitable. Ensuite, la courbe d'apprentissage est assez rapide. Plusieurs publications [8, 9] ont montré que la durée d'installation et de la chirurgie diminuait considérablement après les 10 premiers patients. Mais il faut suivre une progression dans la programmation des cas en débutant par les lésions de l'oropharynx, puis de la margelle et ensuite de l'hypopharynx.

Anesthésie, modalités peropératoires

Les modalités de l'anesthésie ne diffèrent pas des autres chirurgies endoscopiques. Nous préférons une intubation nasale qui permet d'éviter d'avoir la sonde dans la cavité orale. Weinstein et al. réalisent toujours une intubation orale en calant la sonde dans le sillon amydgdalo-glosse avec un fil de suture [4].

La qualité des marges d'exérèses est un facteur pronostique important dans le contrôle local. Le recours à l'examen extemporané est fortement recommandé lorsqu'il existe des marges courtes millimétriques. Dans la série du groupe français de TORS [7], l'évidement cervical était réalisé dans le même temps opératoire dans la majorité des cas. Cependant, pour les tumeurs plus volumineuses avec un risque de fistule cervicale, le geste ganglionnaire peut être reporté de 15 jours. Lorsqu'il existe un risque de saignement peropératoire important lors de la résection tumorale au robot (tumeur de base de langue avec plaie possible de l'artère linguale), l'évidement ganglionnaire premier permet de contrôler les branches de la carotide externe et éventuellement de lier préventivement l'artère qui risque d'être lésée.

Tableau 5.2. Durée de la sonde naso-gastrique (SNG), pourcentage de trachéotomies, de saignements et de sortie avant la première semaine en postopératoire d'une chirurgie transorale robotisée pour un cancer du pharyngolarynx dans les séries de la littérature.

	SNG < 7 j	Trachéotomie	Saignements	Sortie < J7
Iseli et al., 2009 [11], n = 54	70 %	10 %	6 %	62 %
Boudreau et al., 2009 [6], n = 35	62 %	3 % 14 % réanimation	6 %	80 %
Moore et al., 2009 [12], n = 45	53 %	31 %	0	75 %
Hammoudi et al., 2014 [10], n = 26	55 %	11,5 %	non précisé	72 %

Résultats fonctionnels (tableau 5.2)

Cette chirurgie robotique doit permettre une reprise de l'alimentation précoce et une diminution du nombre de trachéotomies dites « de sécurité ». Dans la publication de l'équipe de Boudreau et al. [6], 13 patients (13/29) justifièrent d'une sonde nasogastrique à l'issue de leur hospitalisation. Les facteurs associés à la dépendance d'une sonde nasogastrique étaient l'âge avancé ($p = 0{,}02$), une localisation laryngée ($p < 0{,}001$), et la taille de la lésion ($p = 0{,}02$). Dans la majorité des séries, 70 % des patients opérés par TORS n'ont plus de sonde d'alimentation au 7e jour. La réalisation ou pas d'une trachéotomie et sa durée sont régulièrement rapportées par les principales équipes. Genden et al. [5] ne rapportent aucun cas de trachéotomie pour les 18 patients opérés d'un T1-T2 de l'oropharynx ou de la margelle laryngée. Dans l'étude d'Hammoudi et al. [10] comparant 2 groupes de patients opérés par TORS ou par chirurgie conventionnelle (CC), appariés selon le TNM, l'âge et les comorbidités, une trachéotomie a été réalisée dans 3 cas sur 26 dans le groupe TORS alors qu'elle a été réalisée dans 18 cas sur 26 dans le groupe CC. Cependant, la trachéotomie de sécurité permet de protéger les voies respiratoires hautes en cas de saignement ou d'œdème et elle doit être réalisée lorsque ce risque est important.

Résultats carcinologiques

Compte tenu du caractère récent de la mise en place de cette nouvelle technique, il n'est pas possible d'évaluer les résultats oncologiques à long terme. Les principaux auteurs rapportent des marges négatives dans la quasi-totalité des cas de leurs séries respectives [6, 10, 12]. Pour les 29 patients opérés de la série de Boudreaux et al. [6] les marges étaient négatives dans la totalité des cas. Weinstein et al. ont rapporté avec un recul moyen de 26 mois [4] 47 patients traités pour un cancer de l'oropharynx stade III ou IV. Ils ne déplorent qu'une seule marge positive (2,1 %). Les patients ont tous bénéficié d'un évidement cervical et d'un traitement complémentaire selon les guidelines. Le contrôle local, régional et à distance était de 46/47 (97,9 %), 45/47 (95,7 %), and 43/47 (91,5 %). La survie spécifique à 1 et 2 ans est respectivement de 97,8 % (45/46) et 90,0 % (27/30). L'étude d'Hammoudi et al. [10] ne retrouvait pas de différence significative de survie sans récidive à 3 ans entre le groupe TORS (89 %) et le groupe CC (85 %). Ces très bons résultats en particulier pour un nombre non négligeable de tumeurs évoluées sont à comparer avec les techniques non chirurgicales par radio-chimiothérapie. Plusieurs essais sont en cours (ORATOR, RTOG 1221...) et pourront nous aider à préciser les indications respectives de ces traitements.

Conclusion

La croissance rapide du nombre d'équipes qui débutent le TORS et du nombre de publications sur ce sujet dans la littérature confirme l'intérêt de cette nouvelle technologie pour le traitement des cancers des VADS par voie endoscopique. Le respect des règles de formation des équipes, la nécessité de bien évaluer la qualité d'exposition des tumeurs et de respecter les règles carcinologiques et enfin le bon contrôle de l'hémostase et de la filière

respiratoire en postopératoire sont des critères essentiels à respecter. L'apport des innovations techniques comme le couplage du robot avec un système de guidance par l'image devrait permettre de compenser en partie l'absence de retour de force. L'utilisation du robot couplée à une chirurgie de reconstruction soit par des lambeaux locaux, soit par des lambeaux libre micro-anastomosés est aussi en cours de développement. Enfin, l'avenir de la chirurgie robotique dans notre discipline réside surtout dans la mise au point d'autres systèmes dédiés à la TORS avec des bras articulés plus fins, des optiques flexibles, la possibilité d'utiliser des moteurs. Plusieurs projets sont en cours et devraient être commercialisés dans les années à venir.

Références

[1] Piquet JJ. Functional laryngectomy (cricohyoidopexy). Clin Otolaryngol Allied Sci 1976; 1 : 7–16.
[2] Ambrosch P, Kron M, Steiner W. Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 1998; 107 : 680–8.
[3] Hockstein NG, O'Malley BW. Transoral robotic surgery. Oper Tech Otolaryngol 2008; 19 : 67–71.
[4] Weinstein GS, O'Malley Jr. BW, Desai SC, et al. Transoral robotic surgery : does the ends justify the means? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 17 : 126–31.
[5] Genden EM, Desai S, Sung CK. Transoral robotic surgery for the management of head and neck cancer : a preliminary experience. Head Neck 2009; 31 : 283–9.
[6] Boudreaux BA, Rosenthal EL, Magnuson JS, et al. Robot-assisted surgery for upper aerodigestive tract neoplasms. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 135 : 397–401.
[7] Vergez S, Lallemant B, Ceruse P, Moriniere S, Aubry K, De Mones E, et al. Initial Multi-institutional Experience with Transoral Robotic Surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 2012; 30 : 1–8.
[8] Lawson G, Matar N, Remacle M, Jamart J, Bachy V. Transoralroboticsurgery for the management of head and neck tumors : learningcurve. EurArchOtorhinolaryngol 2011; 268(12) : 1795–801.
[9] White HN, Frederick J, Zimmerman T, Caroll WR, Magnusson JS. Learning curve for Transoral robotic surgery. A four years analysis. JAMA Otolaryngol Head and Neck Surg 2013; 139 : 564–7.
[10] Hammoudi K, Pinlong E, Kim S, Bakhos D, Morinière S. Transoral robotic surgery versus conventionalsurgery in treatment for squamouscellcarcinoma of the upperaerodigestive tract. Head Neck. 2014 May 12.
[11] Iseli TA, Kulbersh BD, Iseli CE, et al. Functional outcomes after transoral robotic surgery for head and neck cancer. Otolaryngol- Head and Neck Surg 2009; 141 : 166–71.
[12] Moore EJ, Olsen KD, Kasperbauer JL. Transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma : a prospective study of feasibility and functional outcomes. Laryngoscope 2009; 119 : 2156–64.

Reconstruction

S. Albert, B. Baujat

La chirurgie reconstructrice dans le traitement chirurgical des cancers de la région cervico-faciale est maintenant incontournable et doit être systématiquement proposée aux patients qui le nécessitent. L'anatomie et la physiologie complexe de la région cervico-faciale constituent un véritable défi pour la chirurgie reconstructrice dont le but est de réparer ou de limiter les séquelles esthétiques et fonctionnelles engendrées par la tumeur et son traitement. Les pertes de substance des lèvres, de la langue, de la mandibule, de la région centro-faciale, du pharynx entraînent des modifications anatomiques et physiologiques spécifiques. Les objectifs de la reconstruction sont de préserver, voire de restaurer la déglutition, la mastication, la parole, la respiration, le volume, la symétrie et les fonctions de la face.

Les techniques de reconstruction par lambeaux micro-anastomosés, développées depuis les années 1980, ont permis d'améliorer la prise en charge chirurgicale des tumeurs des VADS et ont permis d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients. Les lambeaux micro-anastomosés sont devenus le *gold standard* en reconstruction des VADS et peuvent être proposés aussi bien en chirurgie primaire qu'en rattrapage.

Ces techniques sont maintenant bien diffusées, du moins pour les lambeaux les plus utilisés (lambeaux antébrachial et de fibula) et sont en règle proposées par les équipes chirurgicales dédiées au traitement des cancers des VADS. Ces techniques permettent d'optimiser les résultats fonctionnels et esthétiques mais aussi de diminuer les complications postopératoires et de ce fait, de raccourcir les délais d'hospitalisation [1].

Même si la base des techniques par lambeaux micro-anastomosés est relativement bien maîtrisée, des progrès récents et des perspectives dans ce domaine sont à souligner permettant d'améliorer les résultats qui restent encore perfectibles.

Élargissement de l'arsenal thérapeutique

Les lambeaux micro-anastomosés les plus utilisés dans les reconstructions des VADS sont le lambeau antébrachial dans les reconstructions de la cavité orale et pharyngées, et le lambeau de fibula dans les reconstructions osseuses.

Néanmoins, l'amélioration des connaissances dans les techniques de prélèvement des lambeaux et l'augmentation du nombre d'équipes en charge des reconstructions, ont permis d'élargir l'arsenal thérapeutique et d'optimiser les indications améliorant la qualité des résultats. Nous pouvons ainsi noter les nombreuses possibilités de prélèvements de la région scapulo-dorsale à savoir les lambeaux de latissimus dorsi, de serratus antérieur, ortho- et parascapulaire, de crête scapulaire, de pointe scapulaire. Toutes ces unités sont indépendantes mais vascularisées par un pédicule de même origine pouvant ainsi être prélevées conjointement [2]. Les lambeaux digestifs sont également utilisés, notamment le lambeau de jéjunum dans les reconstructions hypopharyngées et les lambeaux (gastro)-épiploïques au fort pouvoir cicatrisant pour la région cervico-pharyngée dont il faut rappeler l'existence car ils peuvent être utilisés dans des cas complexes [3]. Les lambeaux perforants, plus récents, tiennent une place de plus en plus importante, notamment le lambeau antérolatéral de cuisse très utilisé en Asie du Sud-Est et de plus en plus dans les pays occidentaux [4]. Le lambeau perforant thoracodorsal permettant de prélever une palette cutanée sans prélèvement du muscle grand dorsal. De la même manière, le lambeau perforant de grand droit de l'abdomen (DIEP), plus connu dans les reconstructions mammaires, peut aussi être utilisé dans la région cervico-faciale [5]. Les avantages de ces lambeaux sont la possibilité de fermeture directe et une morbidité quasi nulle en dehors de la rançon cicatricielle du site donneur. Ces lambeaux peuvent dans certaines indications être une alternative au lambeau antébrachial et doivent dans ces cas être proposés, leur limite étant une plasticité moindre en cas de panicule adipeux épais (très variable en fonction des patients), fréquent chez le patient caucasien, même si celui-ci peut aussi être affiné. Le lambeau antébrachial reste plus conformable et est plus indiqué dans les reconstructions nécessitant une importante plasticité [5, 6].

Nouveautés dans les anastomoses vasculaires

La technique de référence des sutures vasculaires est toujours la technique classique de suture par points séparés ou hémi-surjets. Le système d'anastomoses par anneaux (Système Coupler) est une technique d'anastomoses assez ancienne qui a cependant été récemment améliorée et connaît actuellement un engouement en microchirurgie. Ce procédé permet, avec des vaisseaux de bonne qualité et plutôt en l'absence d'antécédent de radiothérapie, de réaliser des anastomoses termino-terminales ou termino-latérales par un système de double bague fixé aux extrémités et se clippant l'une à l'autre [7]. Il est principalement utilisé pour les anastomoses veineuses mais il semble être aussi assez fiable pour les anastomoses artérielles. Il ne semble pas que cette technique soit plus thrombogène que les sutures classiques puisqu'un taux de réussite de 97 % est décrit dans certaines séries [7]. Cette technique permet de gagner un peu de temps mais entraîne néanmoins un certain surcoût. D'autres techniques de micro-anastomoses par laser ou colle biologique ont été décrites sur des modèles expérimentaux et ne sont pour le moment pas utilisées en pratique courante [8]. Néanmoins, ces techniques n'ont pour le moment pas démontré leur supériorité.

Il faut aussi préciser que les progrès concernent aussi le matériel de grossissement que ce soit des lunettes ou casques loupes et les microscopes de nouvelle génération qui apportent une excellente qualité optique, une qualité d'image haute définition et des systèmes d'enregistrement sur supports multiples.

Nouveautés dans la surveillance des lambeaux

Le risque de nécrose des lambeaux, dans les équipes entraînées, est évalué à moins de 5 % [9, 10]. Une complication au niveau des sites d'anastomose peut apparaître durant la première semaine, surtout les 2 premiers jours. Les complications concernent le plus souvent la veine du lambeau, soit par une thrombose directe, soit par compression extrinsèque (hématome…). La détection précoce d'une éventuelle thrombose ou compression vasculaire nécessite une reprise chirurgicale qui permet un sauvetage du lambeau dans 28 à 90 % des cas d'après Novakovic [11]. La surveillance des lambeaux est primordiale en post-opératoire et doit être avant tout clinique, lorsque celle-ci est possible avec une palette cutanée accessible (couleur et température tissulaire, temps de recoloration cutanée, pouls capillaire, test à l'aiguille). La surveillance clinique peut s'avérer impossible (lambeaux enfouis dans les reconstructions hypopharyngées par exemple) ou complexe (reconstructions oropharyngées). Dans ces situations, certains outils peuvent permettre cette surveillance. Parmi les systèmes proposés, les plus utilisés actuellement sont le microdoppler implantable et la mesure de pression partielle tissulaire en oxygène. Le microdoppler implantable

a été développé par Swartz [12, 13] (doppler implantable Cook-Swartz®) et consiste à mettre en place autour de l'anastomose veineuse ou artérielle un dispositif contenant un microcapteur doppler laissée en place 7 à 15 jours et relié à un moniteur doppler portable. Il permet un monitoring continu du flux vasculaire du lambeau et une détection précoce d'une éventuelle thrombose en l'absence de signal nécessitant une exploration chirurgicale [14, 15]. La mesure de la pression partielle tissulaire en oxygène s'effectue par l'intermédiaire d'une sonde placée dans l'épaisseur des tissus du lambeau et reliée à un moniteur pour une surveillance continue. Cette sonde peut être utilisée pendant les 4 jours postopératoires, permettant d'après Jonas [16] de détecter les thromboses veineuses et artérielles précocement. Ces outils performants permettent ainsi de détecter précocement des perturbations vasculaires ou des souffrances tissulaires des transplants libres et de réaliser une exploration chirurgicale permettant dans la majorité des cas d'objectiver une thrombose et de sauver les lambeaux. Cela étant particulièrement utile pour les lambeaux non accessibles à une surveillance clinique, notamment les lambeaux enfouis.

Outils et nouvelles technologies dans l'aide à la reconstruction

Les progrès des logiciels d'imagerie ont permis de nombreux progrès en chirurgie reconstructrice. Nous pouvons noter par exemple l'intérêt de l'imagerie dans la visualisation des perforantes de certains lambeaux, et la reconstruction 3D qui permet de réaliser une modélisation préopératoire de la reconstruction [17]. Cette modélisation présente un intérêt évident dans les reconstructions osseuses en permettant d'optimiser la reconstruction et éventuellement de raccourcir la durée opératoire [18, 19]. Ainsi, dans cet objectif et à partir du bilan d'imagerie du patient, plusieurs laboratoires proposent de réaliser des plaques d'ostéosynthèse sur mesure, des guides de coupe mandibulaire et fibulaire déterminant la position des ostéotomies et la longueur de chaque fragment fibulaire [20]. Néanmoins, le grand facteur limitant est le coût qui reste assez élevé. C'est aussi dans cet esprit que les imprimantes 3D trouvent tout leur intérêt et devraient permettre de diffuser la reconstruction osseuse sur mesure dans un proche avenir, du moins dans les centres spécialisés en chirurgie reconstructrice [21].

Perspectives : allogreffes, génie tissulaire, cellules souches

De véritables progrès restent à venir avec des perspectives très prometteuses dans le domaine de l'ingénierie tissulaire et des allotransplantations avec de nouveaux traitements immunosuppresseurs. Les équipes de recherche en cellules souches et génie tissulaire travaillent sur la régénération des tissus dans le but de pouvoir restituer la perte tissulaire d'une exérèse tumorale et d'éviter de recourir dans certains cas à la chirurgie reconstructrice par tissus autologues [22, 23]. Ainsi, les structures tridimensionnelles, de molécules de signalisation spécifiques et de cellules souches ou autres peuvent être utilisées pour obtenir une régénération de tout ou partie d'un tissu [23] avec une phase in vitro de croissance et de maturation, dans le but de pouvoir recréer des tissus ou même des organes. Ainsi, des structures cartilagineuses et osseuses ont déjà pu être obtenues par ces techniques [24, 25]. Les techniques de chirurgie reconstructrice classiques peuvent aussi être associées à ces techniques innovantes [25, 26]. Ces techniques de régénération tissulaire ne sont pas encore utilisées en pratique [27].

Il faut associer à cette dynamique de recherche en régénération tissulaire, les progrès dans les allogreffes et leurs traitements immunosuppresseurs qui ont permis de reconstruire des unités anatomiques faciales composites, avec une récupération sensorielle et motrice certes longue mais possible. Ainsi, les allogreffes de la face [28], du larynx et de la trachée ont été réalisées [29]. L'allogreffe de face est un exemple démonstratif permettant d'apporter idéalement tous les tissus manquants comprenant la peau, la graisse, les muscles, les os, les nerfs et les vaisseaux sanguins. Après le succès de la première allogreffe de face en France par l'équipe de Devauchelle [27], environ 30 cas dans le monde ont été rapportés dans la littérature, transformant la vie de presque tous les bénéficiaires survivants avec la possibilité de manger, boire, parler, sentir, sourire et cligner des yeux. Le problème actuel est le traitement par immunosuppresseur associé à l'allogreffe qui ne permet pour le moment pas de pouvoir proposer ces techniques en contexte carcinologique. De futurs traitements permettront probablement de contrôler le greffon sans impacter sur le risque de cancer, permettant d'étendre les indications des allogreffes.

Dans un futur que nous espérons proche, il sera possible de redonner une fonction à un organe, voire de le recréer par régénération tissulaire. L'amélioration de la qualité de vie ira alors bien au-delà de ce que peut offrir la chirurgie reconstructrice par lambeau microanastomosé.

On peut d'un autre côté espérer que ces techniques paraîtront alors désuètes grâce aux progrès des traitements anticancéreux qui permettront d'éviter la mutilation chirurgicale et le recours à la reconstruction.

Références

[1] Sakuraba M, Miyamoto S, Kimata Y, Nakatsuka T, Harii K, Ebihara S, et al. Recent advances in reconstructive surgery : head and neck reconstruction. Int J Clin Oncol 2013 Aug ; 18(4) : 561–5.

[2] Gibber MJ, Clain JB, Jacobson AS, Buchbinder D, Scherl S, Zevallos JP, et al. Subscapular system of flaps : An 8-year experience with 105 patients. Head Neck ; 2014 May 7.

[3] Chahine KA, Chaffanjon P, Bettega G, Lebeau J, Reyt E, Righini CA. Gastro-omental free flap in the reconstruction of the unfavourable hypopharyngeal defects : a functional assessment. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2009 Nov ; 62(11) : 1367–73.

[4] Park CW, Miles BA. The expanding role of the anterolateral thigh free flap in head and neck reconstruction. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2011 Aug ; 19(4) : 263–8.

[5] Guerra AB, Lyons GD, Dupin CL, Metzinger SE. Advantages of perforator flaps in reconstruction of complex defects of the head and neck. Ear Nose Throat J 2005 Jul ; 84(7) : 441–7.

[6] Bach CA, Wagner I, Lachiver X, Guth A, Baglin AC, Chabolle F. The free thoracodorsal artery perforator flap in head and neck reconstruction. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2012 Jun ; 129(3) : 167–71.

[7] Chernichenko N, Ross DA, Shin J, Chow JY, Sasaki CT, Ariyan S. Arterial coupling for microvascular free tissue transfer. Otolaryngol Head Neck Surg 2008 May ; 138(5) : 614–8.

[8] Pratt GF, Rozen WM, Westwood A, Hancock A, Chubb D, Ashton MW, et al. Technology-assisted and sutureless microvascular anastomoses : evidence for current techniques. Microsurgery 2012 Jan ; 32(1) : 68–76.

[9] Abdel Galil K, Mitchell D. Postoperative monitoring of microsurgical free-tissue transfers for head and neck reconstruction : a systematic review of current techniques. Part I : Non Invasive techniques. Bristish Journal of oral and maxillofacial surgery 2009 ; 47 : 351–5.

[10] Abdel Galil K, Mitchell D. Postoperative monitoring of microsurgical free-tissue transfers for head and neck reconstruction : a systematic review of current techniques. Part 2 : Invasive techniques. Bristish Journal of oral and maxillofacial surgery 2009 ; 47 : 438–42.

[11] Novakovic D, Patel RS, Goldstein DP, Gullane PJ. Salvage of failed free flaps used in head and neck reconstruction. Head Neck Oncol 2009 ; 21 : 1–33.

[12] Swartz WM, Jones NF, Cherup L, Klein A. Direct monitoring of microvascular anastomoses with the 20-MHz ultrasonic Doppler probe : an experimental and clinical study. Plast Reconstr Surg 1988 ; 2 : 149–61.

[13] Swartz MW, Izquierdo R, Miller MJ. Implantable venous Doppler microvascular monitoring : laboratory investigation and clinical results. Plast Reconstr Surg 1994 ; 1 : 152–63.

[14] Clert V, Guédon C, Cristofari JP, Halimi C, Barry B, Albert S. Implantable doppler probe for microsurgical free flap monitoring in cervico-facial reconstructive surgery. Ann Chir Plast Esthet 2013 Apr ; 58(2) : 82–8.

[15] Paydar KZ, Hansen SL, Chang DS, Hoffman WY, Leon P. Implantable venous Doppler monitoring in head and neck free flap reconstruction increases the salvage rate. Plast Reconstr Surg 2010 ; 125(4) : 1129–34.

[16] Jonas R, Schaal T, Krimmel M, Gülicher D, Reinert S, Hoffmann J. Monitoring in microvascular tissue transfer by measurement of oxygen partial pressure : four years experience with 125 microsurgical transplants. J Craniomaxillofac Surg 2013 Jun ; 41(4) : 303–9.

[17] Levine JP, Patel A, Saadeh PB, Hirsch DL. Computer-aided design and manufacturing in craniomaxillofacial surgery : the new state of the art. J Craniofac Surg 2012 Jan ; 23(1) : 288–93.

[18] Rodby KA, Turin S, Jacobs RJ, Cruz JF, Hassid VJ, Kolokythas A, et al. Advances in oncologic head and neck reconstruction : systematic review and future considerations of virtual surgical planning and computer aided design/computer aided modeling. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2014 Sep ; 67(9) : 1171–85.

[19] Albert S, Cristofari JP, Cox A, Bensimon JL, Guedon C, Barry B. Mandibular reconstruction with fibula free flap. Experience of virtual reconstruction using Osirix®, a free and open source software for medical imagery. Ann Chir Plast Esthet 2011 Dec ; 56(6) : 494–503.

[20] Dérand P, Rännar LE, Hirsch JM. Imaging, virtual planning, design, and production of patient-specific implants and clinical validation in craniomaxillofacial surgery. Craniomaxillofac Trauma Reconstr 2012 Sep ; 5(3) : 137–44.

[21] Azuma M, Yanagawa T, Ishibashi-Kanno N, Uchida F, Ito T, Yamagata K, et al. Mandibular reconstruction using plates prebent to fit rapid prototyping 3-dimensional printing models ameliorates contour deformity. Head Face Med 2014 Oct 23 ; 10 : 45.

[22] Yadav P. Recent advances in head and neck cancer reconstruction. Indian J Plast Surg 2014 May ; 47(2) : 185–90.

[23] Payne KF, Balasundaram I, Deb S, Di Silvio L, Fan KF. Tissue engineering technology and its possible applications in oral and maxillofacial surgery. Br J Oral Maxillofac Surg 2014 Jan ; 52(1) : 7–15.

[24] Shieh SJ, Terada S, Vacanti JP. Tissue engineering auricular reconstruction : *In vitro* and *in vivo* studies. Biomaterials 2004 ; 25 : 1545–57.

[25] Kusumoto K, Beshha K, Fujimara K, Akioka J, Ogawa Y, Jizuka T. Prefabricated bone graft including bone induced by recombinant bone morphogenic protein-2 : An experimental study of ectopic osteoinduction in rat latissmus dorsi muscle flap. Br J Plast Surg 1998 ; 51 : 275–80.

[26] Warnke PH, Springer IN, Wiltfang J, Acil Y, Eufinger H, Wehmöller M, et al. Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man. Lancet 2004 ; 364 : 766–70.

[27] Gössler UR, Hörmann K. New strategies for tissue replacement in the head and neck region. HNO 2009 Feb ; 57(2) : 100–12.

[28] Devauchelle B, Badet L, Lengelé B, Morelon E, Testelin S, Michallet M, et al. First human face allograft : Early report. Lancet 2006 ; 368 : 203–9.

[29] Lott DG. What is the future of 'organ transplantation' in the head and neck ? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2014 Oct ; 22(5) : 429–35.

Imagerie interventionnelle, embolisation, technologie de l'image

B. Phulpin, G. Dolivet

Insensiblement, depuis plusieurs décennies, l'informatique et les nouveaux moyens d'imagerie sont rentrés dans les blocs opératoires. Que ce soit pour le monitorage de l'anesthésie ou le pilotage des instruments de coagulation et de thermofusion, le moindre appareillage électrique est désormais piloté par informatique. Les systèmes d'aide à la chirurgie, en particulier par imagerie ou réalité augmentée, n'échappent bien sûr pas à cette règle; leur utilisation de plus en plus fréquente nous est devenue familière et les blocs opératoires sont désormais bien équipés.

Cette montée en puissance de l'assistance informatisée à la chirurgie est cependant très hétérogène selon les équipes et l'intérêt qu'elles portent à ce type d'équipement. L'objectif de ce chapitre est d'en faire la présentation tant dans les principes techniques que dans l'usage qui peut en être fait.

Nous pouvons disposer dans nos blocs opératoires de moyens classiques d'imagerie, du plus simple (échographie/doppler) au plus lourd (tomodensitométrie) et de système de réalité augmentée (navigateur, robot avec fluorescence). Les systèmes de détection de structure anatomiques par imagerie (ganglion sentinelle associés à la lymphoscintigraphie et au SPECT CT, la gamma-caméra portable, le navigateur ou la caméra de fluorescence), par électromyographie (neurodétecteur) sont utilisés en pratique courante. Dans le futur immédiat, les appareils d'analyse extemporané du lit opératoire seront disponibles, voire le sont déjà pour certaines indications (Fluobeam®), les systèmes d'analyse automatisée des pièces opératoires étant déjà disponibles, mais non validés pour les carcinomes épidermoïdes (OSNA®).

À cet arsenal, on rajoutera l'imagerie pré-interventionnelle immédiate avec les techniques d'embolisation tumorale.

Cet ensemble d'équipement des blocs opératoire, en particulier en chirurgie oncologique, répond au concept global de réalité augmentée qu'il convient de définir préalablement.

Concept de réalité augmentée

La réalité augmentée consiste à superposer une image de synthèse et une image réelle. Pour cela, plusieurs méthodes sont possibles : l'image de synthèse peut directement être superposée sur l'organe ou la région opérée. Il s'agit alors de superposer l'organe opéré à une image de celui-ci. À l'inverse, l'image de synthèse peut être superposée à l'image réelle de façon indirecte. L'organe ou le champ opératoire est alors filmé en temps réel, les images sont retransmises sur un écran. Une image de synthèse est ensuite superposée à l'image réelle.

Les images de synthèse sont obtenues par les techniques d'imagerie traditionnelles puis traitées par des logiciels. Par exemple, dans la technique de neuro-navigation, les images sont obtenues par tomodensitométrie puis traitées par un logiciel pour obtenir des images dans les trois dimensions.

Dans le domaine médical, la réalité augmentée est utilisée dans un but d'apprentissage, de l'anatomie par exemple, d'entraînement des techniques médicales, mais aussi en préopératoire et en peropératoire. Elle est aussi utilisée dans le domaine thérapeutique, notamment en rééducation.

En chirurgie, l'intérêt de la réalité augmentée est importante autant en préopératoire qu'en peropératoire. En effet, elle permet d'aider le chirurgien au diagnostic et lui permet de planifier le futur geste chirurgical. Elle permet le choix de la stratégie opératoire et d'optimiser le cheminement des outils. Durant l'intervention, elle est une aide pour la réalisation du geste chirurgical. À cela, s'ajoute la possibilité de réaliser des interventions à distance, notamment avec le développement de la robotique.

L'intérêt premier de la réalité augmentée est qu'elle permet à l'opérateur de voir les structures anatomiques que l'œil ne peut voir soit à cause d'une mauvaise exposition, soit pour des raisons anatomiques (par exemple, il est impossible de voir derrière une structure non mobilisable), ou encore à cause d'une volumineuse tumeur ou d'un saignement qui cachent les structures anatomiques.

Techniques d'embolisation

La neuroradiologie interventionnelle permet de réaliser des embolisations peropératoires ou postopératoires, ainsi que de traiter des pseudo-anévrismes.

Embolisation préopératoire [1]

En tête et cou, les tumeurs qui nécessitent le plus souvent une embolisation sont les tumeurs glomiques, les angiofibromes et les méningiomes. D'autres tumeurs peuvent

bénéficier d'une embolisation préopératoire, il s'agit des métastases hypervasculaires, des esthesioneuroblastomes, des schwannomes, des rhabdomyosarcomes, des plasmacytomes, des chordomes et des hémangiopéricytomes.

L'embolisation préopératoire réduit le temps opératoire en diminuant les pertes sanguines [2] chez des patients atteints de tumeurs de haut grade. Les bénéfices sont moins évidents chez les patients porteurs de tumeurs moins vascularisées [3].

L'embolisation est effectuée 24 à 72 heures avant la résection chirurgicale afin d'obtenir une thrombose maximale des vaisseaux occlus.

Le traitement consiste à effectuer une angiographie détaillée, comprenant des injections sélectives au niveau de la carotide interne et/ou externe. Un microcathéter est monté dans l'artère irriguant la tumeur et l'angiographie est effectuée afin d'évaluer la dynamique des flux et d'identifier des anastomoses vasculaires potentiellement dangereuses. L'agent embolique est ensuite injecté sous contrôle fluoroscopique constant. Idéalement, le matériau embolique est déposé au niveau artériolaire/capillaire. S'il y a des shunts artério-veineux, la taille des particules doit être augmentée pour empêcher leur passage dans le système veineux. L'occlusion artérielle proximale seule est insuffisante car elle permet le développement d'un réseau artériel collatéral au sein du lit tumoral [2].

Le traitement endovasculaire d'une tumeur peut se faire de différentes façons : embolisation intra-artérielle en flux libre à l'aide de particules, ou de liquides ou de façon percutanée.

Embolisation à l'aide de particules [1]

Les petites particules sont les plus fréquemment utilisées pour l'embolisation des tumeurs hypervascularisées où elles permettent une bonne pénétration dans le lit tumoral. Il existe un risque de pénétration de petites particules dans la vasa nervorum et donc un risque de dévascularisation des nerfs crâniens. De ce fait, lors d'embolisation de pédicules artériels pouvant vasculariser les nerfs crâniens, des particules de plus grosses tailles (300 à 500 µm) sont utilisées.

L'embolisation iatrogène des tissus sains vascularisés par la carotide externe peut induire des dommages aux muqueuses, à la langue, au larynx et à l'orbite [4].

Embolisation à l'aide de liquide [1]

Les agents emboliques liquides ne sont généralement pas utilisés dans ce cadre du fait du risque d'occlusion des vasa nervorum des nerfs crâniens et de passage au niveau des petites anastomoses de la circulation intracrânienne [5]. De plus, cette technique ne peut pas être employée si une résection chirurgicale est prévue dans les 24 à 72 heures suivant l'embolisation.

Embolisation vasculaire percutanée [1]

La ponction directe de la tumeur sous guidage fluoroscopique, sous tomodensitométrie (CT), ou sous échographie permet la dévascularisation tumorale par des injections successives des différents compartiments à l'aide de substances polymérisantes ou sclérosantes. Initialement, cette méthode a été utilisée dans les tumeurs où l'embolisation conventionnelle transartérielle était techniquement impossible en raison de la trop petite taille de l'artère nourricière ou dans le cadre d'anastomoses vasculaires dangereuses avec l'artère carotide interne ou l'artère vertébrale [6]. Les excellents résultats obtenus par cette technique ont étendu son application à de plus petites tumeurs moins complexes. L'avantage de cette technique percutanée est son accès direct au lit vasculaire tumoral qui n'est pas entravé par les sinuosités artérielles, la petite taille des vaisseaux, l'athérosclérose ou le vasospasme induit par le cathéter. Une dévascularisation complète ou quasi complète de la tumeur peut être obtenue avec une diminution du risque pour le patient par injection tumorale directe de n-BCA ou Onyx [6].

Embolisation postopératoire [1]

L'extravasation artérielle en tête et du cou est potentiellement mortelle et exige une prise en charge immédiate.

La thérapie endovasculaire est une alternative à la chirurgie. Une occlusion permanente de l'artère carotide est généralement réalisée à l'aide d'un coil ou un ballonnet détachable. Environ 15 à 20 % des patients traités par une occlusion vasculaire présenteront des séquelles immédiates ou retardées induites par l'ischémie cérébrale. À l'aide des ballonnets, une occlusion transitoire peut être effectuée avant de sacrifier la carotide, afin d'identifier les patients présentant un risque de complications induites par l'ischémie cérébrale [7].

L'utilisation de stents actifs dans les ruptures carotidiennes donne d'excellents résultats pour obtenir une hémostase immédiate [8, 9]. Néanmoins, à long terme, il existe des risques de saignements, de thrombose, ou d'abcès par contamination par la flore cutanée ou buccale.

Par conséquent, il s'agit d'une technique temporaire ou utilisée chez des patients à hauts risques neurologiques lors de l'occlusion de la carotide ou ceux ayant une espérance de vie réduite.

Embolisation des pseudo-anévrysmes post-curage [1]

Les pseudo-anévrismes des artères vertébrales ou carotidiennes sont des séquelles inhabituelles faisant suite aux tumeurs de la tête et du cou ou à leur traitement (radiothérapie). Le traitement chirurgical de ces lésions est complexe car il faut obtenir un contrôle proximal et distal de l'artère, et les lésions situées au niveau de la base du crâne sont donc très difficiles à réparer [10]. Les pseudo-anévrismes de la tête et du cou extracrâniens peuvent être traités par l'utilisation de coils, d'un ou plusieurs stents nus ou actifs ou des endoprothèses avec de bons taux de réussite et des complications relativement faibles.

Thrombolyse

À l'inverse, lors de thrombose de pédicule vasculaire après reconstruction, une thrombolyse est possible sous contrôle radiologique après diagnostic par échographie doppler [11].

Navigation cranio-faciale et reconstruction virtuelle

Les progrès réalisés par l'imagerie 3D en tête et cou que ce soit le scanner, l'imagerie par résonance magnétique ou le *cone beam* ont facilité le développement de la chirurgie assistée par ordinateur [12, 13].

La neuronavigation permet de mettre en correspondance en temps réel les coordonnées d'un capteur spatial avec le point homologue situé sur l'imagerie du patient [14]. Actuellement, les principales indications ORL de la navigation assistée par ordinateur concernent la chirurgie des sinus de la face, de la base du crâne et la chirurgie neuro-otologique [14]. La navigation est également devenue de plus en plus importante en chirurgie oncologique [12, 15, 16]. Elle peut permettre de planifier la trajectoire puis de guider une biopsie [12, 15], notamment en base du crâne ou en intra-orbitaire. La navigation assistée par ordinateur est également un outil utile pour la résection tumorale qui permet de cartographier la tumeur, de planifier l'intervention et de visualiser les limites tumorales et les marges d'exérèse virtuelles en préopératoire et peropératoire. Elle est également une aide précieuse lors des chirurgies de reconstruction [12, 16] (fig. 5.5A et B).

Bien souvent, la reconstruction des grandes pertes de substance nécessite le recours à la microchirurgie afin de rétablir esthétique et fonction [17]. Actuellement, l'imagerie 3D et la planification des reconstructions cervico-faciales sont une aide précieuse pour le chirurgien particulièrement pour les reconstructions oro-mandibulaires [16, 18]. Dans un environnement virtuel, la résection osseuse et la reconstruction sont prévues en préopératoire grâce aux données tomodensitométriques obtenues en tête et cou ainsi qu'au niveau des sites donneurs. Suite à la planification virtuelle, la conception assistée (CAO) et la modélisation assistée par ordinateur (CAM) [19] permettent alors d'usiner des guides chirurgicaux ou des plaques préformées [16, 20]. Pour exemple, des guides chirurgicaux sont réalisés par un procédé de frittage sélectif par laser (DuraForm PA, 3DWorknet, Ede, Pays-Bas), tant pour la réalisation de la chirurgie carcinologique en établissant les marges de la résection osseuse, que pour les lambeaux libres, notamment fibulaires. Ils permettent la découpe du lambeau de péroné in situ et des plaques



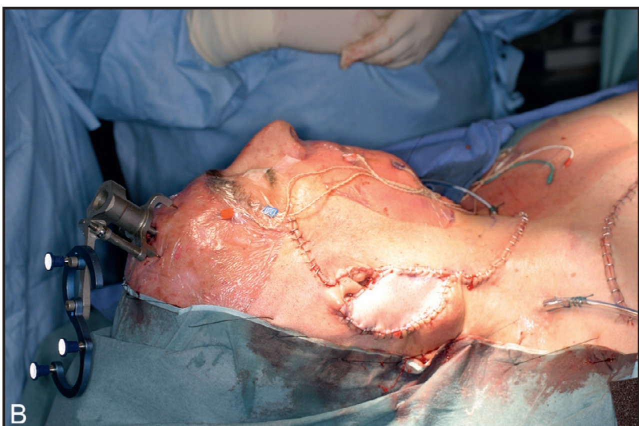


Fig. 5.5.
A et B. Système de navigation facial (A) associé à un neurodétecteur (B).

servent de guide à la mise en place du greffon au niveau mandibulaire [16]. La chirurgie assistée par ordinateur et la planification avec réalisation de modèles conduisent à une chirurgie de précision et raccourcissent la période d'ischémie du greffon [16].

Ces technologies ont des avantages indéniables comprenant notamment une grande précision de la reconstruction (dans 93 % des cas), une diminution du temps peropératoire (dans 80 % des cas) et ce à l'aide d'un dispositif simple d'utilisation [19]. Une étude rétrospective, portant sur une cohorte de 30 patients, a étudié les différences entre la planification virtuelle préopératoire et la situation postopératoire [17]. Lors des reconstructions mandibulaires et/ou maxillaires à l'aide de greffons osseux, une excellente correspondance a été retrouvée entre la situation clinique et la planification.

Certaines nouvelles technologies permettent même de générer des imageries de type scanner ou IRM en peropératoire [12, 21] qui peuvent être couplées à un système de navigation [12, 22].

Échographie peropératoire

L'utilisation d'appareil d'échographie sous gaine stérile se développe dans tous les domaines de la chirurgie depuis plusieurs années. Actuellement, les appareils les plus performants sont associés à un doppler couleur d'identification vasculaire [23]. L'usage de ces systèmes en préopératoire immédiat et en peropératoire est principalement dévolu à l'identification et au contrôle de la fonctionnalité des vaisseaux, en particulier dans les lambeaux libres (fig. 5.6A et B), ainsi qu'au contrôle de positionnement de système thérapeutique comme la radiofréquence intratumorale [23] (fig. 5.7A et B). Ils trouvent aussi leur utilité dans la chirurgie minimale invasive thyroïdienne et parathyroïdienne.





Fig. 5.6.

A et B. Radiofréquence guidée par échographie peropératoire.

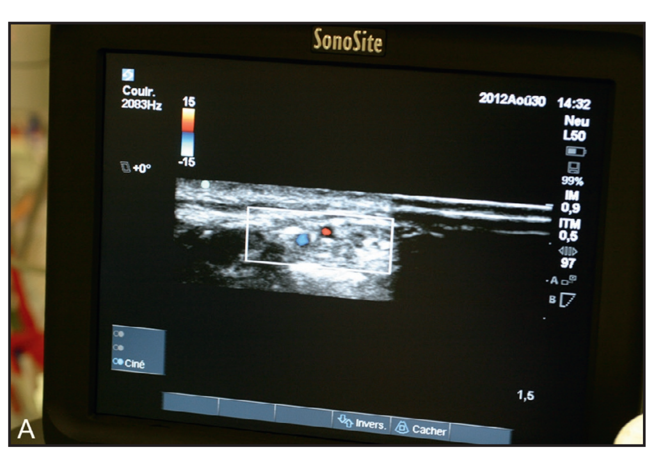




Fig. 5.7.

A et B. Échodoppler peroperatoire du pédicule d'un lambeau libre parascapulaire avant clampage.

Techniques utilisant la fluorescence peropératoire

Ces techniques sont développées dans d'autres chapitres. Elles comprennent notamment la fluorescence et les ganglions sentinelles, la fluorescence tissulaire intrinsèque, la fluorescence conventionnelle d'identification des tissus anormaux, la fluorescence et les marges chirurgicales ainsi que la fluorescence et la vascularisation des lambeaux.

Conclusion

Ce chapitre, qui n'est pas exhaustif des techniques de réalité virtuelle peropératoire, a pour objet de dessiner le bloc opératoire et l'environnement chirurgical idéal pour la pratique de la chirurgie oncologique de la tête et du cou. Actuellement, la conception de bloc opératoire doit prendre en compte la globalité de ces évolutions techniques qui seront jugées indispensables à la pratique de l'oncologie chirurgicale dans les années à venir.

Références

[1] Jindal G, Gemmete J, Gandhi D. Interventional neuroradiology applications in otolaryngology, head and neck surgery. Otolaryngol Clin North Am 2012 Dec ; 45(6) : 1423–49.

[2] Dean BL, Flom RA, Wallace RC, Khayata MH, Obuchowski NA, Hodak JA, et al. Efficacy of endovascular treatment of meningiomas : evaluation with matched samples. AJNR Am J Neuroradiol 1994 Oct ; 15(9) : 1675–80.

[3] Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1 : Electrochemical basis, technique, and experimental results. J Neurosurg 1991 Jul ; 75(1) : 1–7.

[4] Turowski B, Zanella FE. Interventional neuroradiology of the head and neck. Neuroimaging Clin N Am 2003 Aug ; 13(3) : 619–45.

[5] Thiex R, Wu I, Mulliken JB, Greene AK, Rahbar R, Orbach DB. Safety and clinical efficacy of Onyx for embolization of extracranial head and neck vascular anomalies. AJNR Am J Neuroradiol 2011 Jun-Jul ; 32(6) : 1082–6.

[6] Quadros RS, Gallas S, Delcourt C, Dehoux E, Scherperel B, Pierot L. Preoperative embolization of a cervicodorsal paraganglioma by direct percutaneous injection of onyx and endovascular delivery of particles. AJNR Am J Neuroradiol 2006 Oct ; 27(9) : 1907–9.

[7] Mathis JM, Barr JD, Jungreis CA, Yonas H, Sekhar LN, Vincent D, et al. Temporary balloon test occlusion of the internal carotid artery : experience in 500 cases. AJNR Am J Neuroradiol 1995 Apr ; 16(4) : 749–54.

[8] Chang FC, Lirng JF, Luo CB, Guo WY, Teng MM, Tai SK, et al. Carotid blowout syndrome in patients with head-and-neck cancers : reconstructive management by self-expandable stent-grafts. AJNR Am J Neuroradiol 2007 Jan ; 28(1) : 181–8.

[9] Zussman B, Gonzalez LF, Dumont A, Tjoumakaris S, Rosenwasser R, Hasan D, et al. Endovascular management of carotid blowout. World Neurosurg 2012 Jul ; 78–(1-2) : 109–14.

[10] Muller BT, Luther B, Hort W, Neumann-Haefelin T, Aulich A, Sandmann W. Surgical treatment of 50 carotid dissections : indications and results. J Vasc Surg 2000 May ; 31(5) : 980–8.

[11] Tamplen M, Blackwell K, Jahan R, Nabili V. Salvage of free-flaps in vessel-depleted mandibular osteoradionecrosis cases using catheter-directed thrombolysis and angioplasty. J Reconstr Microsurg 2013 Jun ; 29(5) : 347–52.

[12] Rana M, Essig H, Eckardt AM, Tavassol F, Ruecker M, Schramm A, et al. Advances and innovations in computer-assisted head and neck oncologic surgery. J Craniofac Surg 2012 Jan ; 23(1) : 272–8.

[13] Bell RB. Computer planning and intraoperative navigation in cranio-maxillofacial surgery. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2010 Feb ; 22(1) : 135–56.

[14] Lombard B. Chirurgie ORL assistée par ordinateur. In : Techniques chirurgicales. Paris : EMC (Elsevier Massons SAS) ; 2006.

[15] Gangloff P, Mastronicola R, Cortese S, Phulpin B, Sergeant C, Guillemin F, et al. Navigation in head and neck oncological surgery : an emerging concept. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 2011 ; 132(4-5) : 203–7.

[16] Coppen C, Weijs W, Berge SJ, Maal TJ. Oromandibular reconstruction using 3D planned triple template method. J Oral Maxillofac Surg 2013 Aug ; 71(8) : e243–7.

[17] Hanken H, Schablowsky C, Smeets R, Heiland M, Sehner S, Riecke B, et al. Virtual planning of complex head and neck reconstruction results in satisfactory match between real outcomes and virtual models. Clin Oral Investig 2014 Aug 8.

[18] Matros E, Albornoz CR, Rensberger M, Weimer K, Garfein ES. Computer-assisted design and computer-assisted modeling technique optimization and advantages over traditional methods of osseous flap reconstruction. J Reconstr Microsurg 2014 Jun ; 30(5) : 289–96.

[19] Rodby KA, Turin S, Jacobs RJ, Cruz JF, Hassid VJ, Kolokythas A, et al. Advances in oncologic head and neck reconstruction : Systematic review and future considerations of virtual surgical planning and computer aided design/computer aided modeling. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2014 Sep ; 67(9) : 1171–85.

[20] Essig H, Rana M, Kokemueller H, von See C, Ruecker M, Tavassol F, et al. Pre-operative planning for mandibular reconstruction - a full digital planning workflow resulting in a patient specific reconstruction. Head Neck Oncol 2011 ; 3 : 45.

[21] Uhl E, Zausinger S, Morhard D, Heigl T, Scheder B, Rachinger W, et al. Intraoperative computed tomography with integrated navigation system in a multidisciplinary operating suite. Neurosurgery 2009 May ; 64(5 Suppl 2) : 231–9 discussion 9-40.

[22] Moche M, Busse H, Dannenberg C, Schulz T, Schmitgen A, Trantakis C, et al. Fusion of MRI, fMRI and intraoperative MRI data. Methods and clinical significance exemplified by neurosurgical interventions. Radiologe 2001 Nov ; 41(11) : 993–1000.

[23] Stieve M, Issing PR, Mack KF, Lenarz T, Prenzler N. Indications of intraoperative ultrasound in head and neck surgery. Laryngorhinootologie 2012 Jul ; 91(7) : 422–6.

Imagerie optique peropératoire : nouvelle technique pour optimiser l'exérèse chirurgicale

I. Atallah, J.-L. Coll, A. Hurbin, C.A. Righini

La chirurgie est le traitement de référence des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS). La résection complète de la tumeur, la détection de métastases ganglionnaires et la préservation des tissus sains lors de la chirurgie des cancers des VADS sont des enjeux majeurs qui influencent fortement le pronostic et la qualité de vie des patients [1].

Les techniques d'imagerie de fluorescence proche infrarouge, destinés au diagnostic, au traitement et au suivi des cancers des VADS, est un domaine en pleine expansion. Ce type d'imagerie fournit des informations en temps réel sur la localisation et l'extension du tissu cancéreux grâce à un contraste spécifique entre le tissu sain et le cancer. Plusieurs études ont été réalisées dans des modèles animaux et chez l'homme pour évaluer l'apport de la chirurgie des cancers des VADS guidée par l'imagerie de fluorescence proche infrarouge. Dans ce chapitre, nous présentons une revue de la littérature sur l'utilisation de l'imagerie de fluorescence proche infrarouge dans la chirurgie des cancers des VADS chez l'animal et ses applications cliniques chez l'homme.

Principes de l'imagerie de fluorescence proche infrarouge

Les photons d'une source lumineuse peuvent être absorbés par un atome ou une molécule. Ces deux derniers passent de leur état fondamental à un état excité. La relaxation à l'état singulet excité de plus faible énergie, appelée conversion interne, se produit par échange thermique avec le milieu environnant. Chaque molécule perd son énergie soit de façon radiative en émettant un photon, ce qui constitue la fluorescence qui se produit en un temps de l'ordre de la nanoseconde, soit de façon non radiative en transformant cette énergie en énergie de rotation ou de vibration. Toute substance chimique capable d'émettre une fluorescence après excitation photonique est appelée fluorophore. Chez les êtres vivants, ces fluorophores peuvent être endogènes faisant partie de la composition tissulaire provoquant ainsi une autofluorescence. Ce processus peut être induit dans les tissus cancéreux suite à un changement biochimique qui peut comprendre une augmentation des niveaux de NADH (nicotinamide adénine dinucléotide), une diminution des niveaux de FAD (flavine adénine dinucléotide) et un changement de la composition de l'élastine modifié et de la kératine. Les fluorophores, plus fréquemment, sont synthétisés et appelés ainsi des fluorophores exogènes. Ces derniers peuvent être couplés à des molécules qui ciblent spécifiquement un récepteur tissulaire afin de réaliser une imagerie spécifique à un récepteur cellulaire. Dans ce cas, ils sont appelés « sondes fluorescentes » ou « traceurs fluorescents ». L'imagerie de fluorescence proche infrarouge se réalise dans une bande de longueur d'onde à la limite entre le rouge profond et le proche infrarouge et qui est située entre 650–900 nm où la transparence des tissus est maximale. Pour cette raison, les sondes fluorescentes émettant dans le proche infrarouge sont préférentiellement utilisées [2].

Le signal fluorescent émis est capté par une caméra CCD (*charge coupled device*) qui assure la conversion d'un signal lumineux en un signal électrique, et qui est équipée de filtres capables de séparer le rayonnement d'excitation diffusé et les photons réfléchis directement par l'organisme, des signaux de fluorescence émis par les traceurs fluorescents [2, 3].

Sondes fluorescentes et systèmes d'imagerie en fluorescence proche infrarouge utilisés dans la chirurgie des cancers des VADS

Plusieurs stratégies ont été proposées pour la chirurgie des cancers des VADS guidée par l'imagerie en fluorescence. Pour que ces techniques puissent être utilisées en clinique humaine, des études pharmacocinétiques doivent être réalisées pour toute nouvelle sonde fluorescente. Le vert d'indocyanine (ICG) a été l'un des premiers fluorophores testés dans la chirurgie des cancers des VADS guidée par l'imagerie de fluorescence proche infrarouge. L'ICG a démontré un intérêt dans la détection du ganglion sentinelle. En effet, il est drainé d'une façon passive par le système lymphatique. Par ailleurs, l'ICG ne cible pas le tissu cancéreux d'une façon spécifique mais il est capté par l'effet EPR (*enhanced permeability and retention effect*) [4]. Lors de ce temps, le diamètre important des pores de l'endothélium vasculaire, les modifications des paramètres hémodynamiques au sein des néo-vaisseaux tumoraux ainsi que le faible drainage

lymphatique au sein des tumeurs entraînent une accumulation de particules de petite taille dans le tissu tumoral. Pour ces raisons, l'ICG présente moins d'intérêt dans l'optimisation des marges d'exérèse (tissu situé entre la tumeur et les tissus sains) des cancers des VADS [2, 5, 6]. Il est donc important de posséder des sondes fluorescentes qui ciblent spécifiquement des récepteurs cellulaires exprimés par les cancers des VADS, permettant une distinction, en temps réel, entre le tissu cancéreux et le tissu sain. Une des cibles les plus importantes des sondes fluorescentes dans les cancers des VADS est l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) qui est surexprimé dans 80-90 % des cas [7]. Ce récepteur est ciblé par le cetuximab qui est un anticorps monoclonal anti-EGFR et qui a été marqué avec plusieurs fluorophores [7, 8]. Le panitumumab est une autre sonde qui cible l'EGFR. Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant, entièrement humanisé qui a l'avantage de présenter un faible risque de provoquer une réponse immunitaire chez l'humain, ce risque étant plus important avec le cetuximab [7]. Le cetuximab et le panitumumab sont des anticorps « standard » qui présentent une clairance lente avec une accumulation hépatique élevée et une pénétration tumorale limitée. Par conséquent, des anticorps à domaine unique (nanobodies) (15 kDa) dérivés des chaînes lourdes des anticorps, ont été étudiés. La liaison avec l'EGFR est importante et permettant une biodistribution et une pénétration tissulaire efficace ainsi qu'une clairance rapide de l'organisme. Lorsqu'ils sont combinés avec des fluorophores, ils ont la capacité de démasquer les cancers des VADS ainsi que les métastases ganglionnaires [9, 10]. Enfin, l'EGFR peut être ciblé par l'EGF (*epidermal growth factor*) humain recombinant couplé à un fluorophore, mais cette liaison représente un risque d'activation l'EGFR qui pourrait favoriser la cancérogenèse [11]. D'autres récepteurs ont été aussi ciblés par l'imagerie de fluorescence comme le récepteur de glucose GLUT-1 (*glucose transporter 1*), le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et la transferrine qui sont surexprimés dans les cancers des VADS [11–13]. Enfin, l'intégrine avß3 qui est largement exprimée à la surface des cellules endothéliales des néovaisseaux tumoraux et par certaines cellules tumorales, y compris les cancers des VADS, a été ciblée par des sondes fluorescentes [14–16]. Ce récepteur joue un rôle important dans l'angiogenèse, la prolifération cellulaire, la migration et l'apparition de métastases à distance. Le peptide RAFT-c(-RGDfK-)$_4$ (*regioselectively addressable functionalized template-arginine-glycine-aspartic acid*) est une des sonde qui cible ce récepteur. Ce peptide présente un ciblage spécifique de l'intégrine avß3 in vitro et in vivo et il a été couplé à de multiples fluorophores [17–19].

En plus des sondes fluorescentes, plusieurs systèmes d'imagerie de fluorescence proche infrarouge précliniques et cliniques sont maintenant disponibles sur le marché, notamment le système FLARE™, le système Mini-FLARE™ FLARE ™ (Frangioni Lab, Beth Israel Deaconess Medical Center, MA, États-Unis), qui est une version optimisée utilisable en pratique clinique [9], le système Photodynamic Eye camera system (Hamamatsu, Allemagne) qui a été utilisé pour la détection du ganglion sentinelle chez l'humain [20], le système HyperEye médical (Mizuho Medical Co, Ltd, Tokyo, Japon) qui a été déployé dans la délimitation tumorale clinique après administration systémique de l'ICG [21] et le système d'imagerie SPY (Novadaq, Ontario, Canada) qui a été utilisé dans la résection tumorale dans les modèles animaux orthotopiques des cancers des VADS [10]. Enfin, le système préclinique FluoSTIC et sa version commerciale Fluostick™ (Fluoptics, Grenoble, France) sont des systèmes d'imagerie de fluorescence proche infrarouge, miniaturisés et adaptés spécifiquement aux applications futures de la chirurgie des cancers des VADS [3].

Rôle de l'imagerie de fluorescence proche infrarouge dans la chirurgie des cancers des VADS dans des modèles animaux

La chirurgie des cancers des VADS guidée par l'imagerie de fluorescence proche infrarouge a montré des résultats prometteurs dans la délimitation peropératoire en temps réel des tumeurs issues de xénogreffes de lignées cellulaires de carcinomes malpighiens implantées en situation orthotopique et en sous-cutané chez l'animal. Il a été démontré qu'il existe une excellente corrélation entre l'étendue du signal fluorescent en peropératoire et l'extension tumorale à l'analyse histologique [7, 9, 11, 13]. En outre, l'imagerie de fluorescence proche infrarouge a permis la détection de reliquats tumoraux au sein du lit chirurgical, non visible à l'œil nu, même en cas d'utilisation de lunettes grossissantes (fig. 5.8). Ces reliquats peuvent être ignorés si l'exérèse tumorale est réalisée exclusivement d'une façon « classique », macroscopique. Il a été démontré que la détection de ces reliquats a un impact positif sur la survie sans rechute [22]. Enfin, quelques études ont montré que l'imagerie en fluorescence proche infrarouge permet de détecter les métastases ganglionnaires dans les ganglions présentant un signal fluorescent en peropératoire [7, 9, 11].

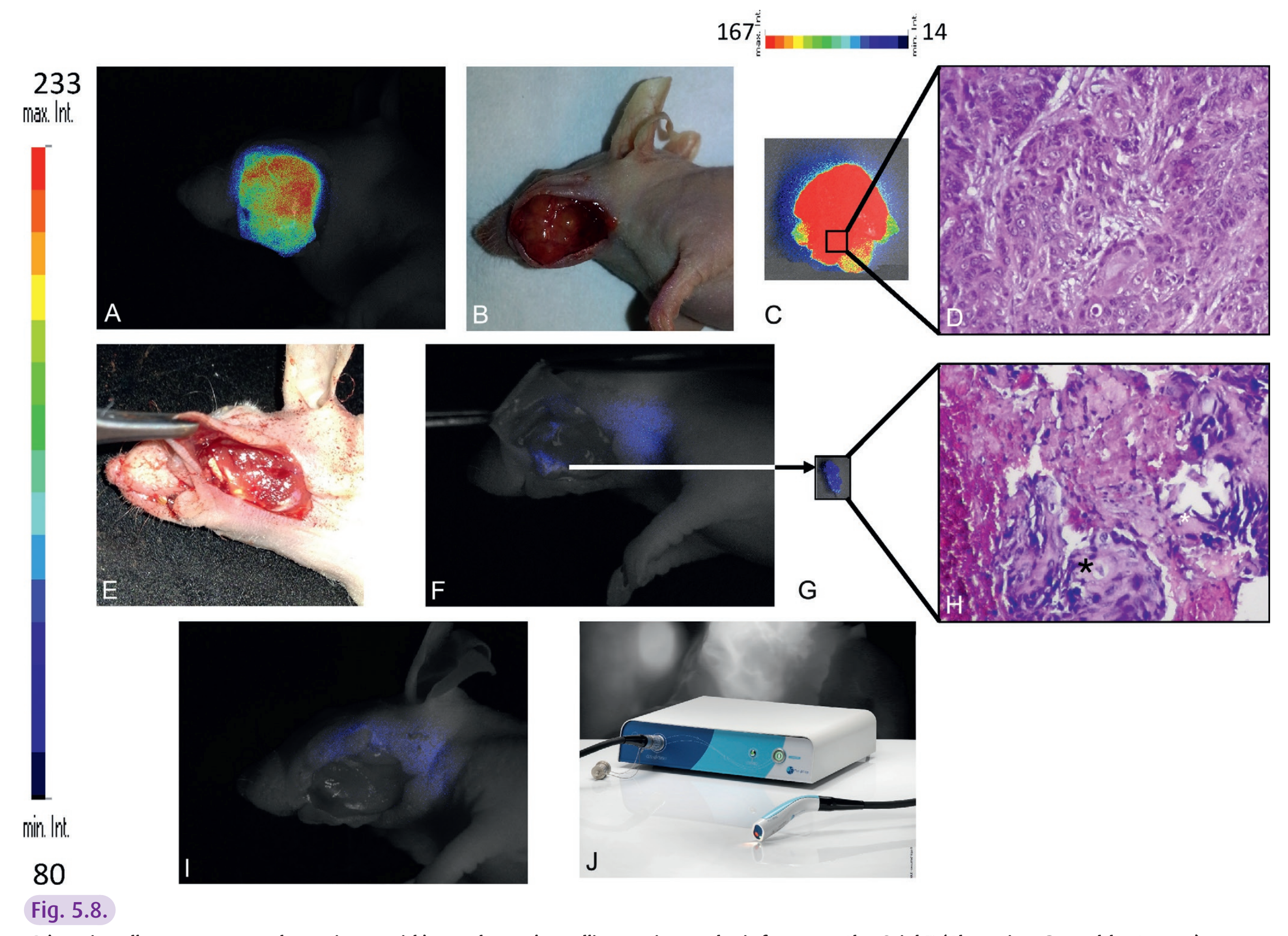


Fig. 5.8.

Résection d'une tumeur orthotopique guidée par le système d'imagerie proche infrarouge FluoStick™ (Fluoptics, Grenoble, France) après injection intraveineuse de l'AngioStamp™ 800 (Fluoptics, Grenoble, France). Cette sonde fluorescente est composée du RAFT-c(-RGDfK-)$_4$ couplé à un fluorophore organique.

Elle possède une absorbance et une émission maximale de 781 nm et 794 nm respectivement. A. Imagerie de fluorescence de la tumeur in vivo. B. Aspect macroscopique de la tumeur in vivo. C. Imagerie de fluorescence de la tumeur ex vivo après résection macroscopique sans l'aide de l'imagerie de fluorescence. D. Histologie avec coloration à l'hématoxyline et l'éosine (HE) de la tumeur orthotopique montrant un carcinome malpighien moyennement différencié avec une désorganisation architecturale, des noyaux hyperchromatiques, un pléomorphisme, une augmentation de l'activité mitotique et un rapport nucléo-cytoplasmique largement modifié. Les images microscopiques ont été acquises sous un grossissement 20×. E. Lit chirurgical après résection de la tumeur macroscopique montrant l'absence macroscopique de cancer résiduel. F. Imagerie de fluorescence du lit chirurgical montre un résidu fluorescent qui a été réséqué sous contrôle de l'imagerie de fluorescence. G. Imagerie de fluorescence du résidu fluorescent ex vivo. H. Coloration HE du résidu fluorescent montant un foyer de carcinome malpighien (astérisque) qui pourrait passer inaperçu si la résection avait été réalisée exclusivement d'une façon macroscopique (grossissement de 20×). I. Absence de signal fluorescent résiduel au niveau du lit chirurgical après la résection du résidu fluorescent. J. Le système d'imagerie de fluorescence proche infrarouge FluoStick™ (Fluoptics, Grenoble, France).

Figure reproduite d'après [22] avec l'autorisation des éditions Elsevier-Masson.

Rôle et perspectives de l'imagerie en fluorescence proche infrarouge dans la chirurgie des cancers des VADS chez l'humain

L'une des premières applications de la chirurgie des cancers des VADS guidée par l'imagerie en fluorescence proche infrarouge chez l'humain est la détection du ganglion sentinelle après l'injection de l'ICG en péritumoral. Les résultats sont comparables à l'imagerie nucléaire, mais sans avoir la nécessité d'injecter une molécule radioactive [20, 23]. Mélangé avec de l'albumine sérique humaine (ASH), l'ICG permet de générer un complexe ICG-ASH qui améliore les propriétés fluorescentes et la rétention dans le ganglion sentinelle en raison d'un diamètre hydrodynamique plus large que l'ICG seule [6]. L'ICG a également été utilisé par voie intraveineuse chez l'homme pour délimiter les cancers

des VADS, ainsi que les métastases ganglionnaires, la détection ayant lieu 30 à 60 minutes après l'administration [21]. Dans ces travaux, l'imagerie de fluorescence proche infrarouge a permis de détecter des ganglions métastatiques qui n'étaient pas palpables, et non visibles macroscopiquement, dans l'espace rétropharyngé, entre autres [21]. L'autofluorescence a également été utilisée pour définir les marges de la tumeur (cf. supra). Toutefois, l'étude ayant été réalisée ex vivo sur des biopsies tumorales, la transposition en pratique clinique n'est pas possible [24].

La chirurgie des cancers des VADS guidée par l'imagerie de fluorescence proche infrarouge chez l'humain est limitée par le petit nombre de sondes fluorescentes qui sont approuvées pour l'application clinique. Bien que l'ICG soit considéré comme un fluorophore non spécifique des tissus cancéreux, il est le seul agent fluorescent utilisable chez l'humain dans la chirurgie des cancers des VADS guidée par l'imagerie de fluorescence proche infrarouge, étant approuvé par l'EMA (Agence européenne des médicaments) et par la FDA (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux). Des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que des études de toxicité doivent être effectuées pour d'autres sondes fluorescentes qui ont montré une efficacité de ciblage des cancers des VADS dans les modèles animaux.

Conclusion

L'imagerie de fluorescence proche infrarouge est un outil prometteur de la chirurgie des cancers des VADS. Chez l'être humain, elle montre des résultats encourageants. D'autres traceurs fluorescents doivent être développés. Une fois ces traceurs approuvés cliniquement, ils permettront une amélioration significative des techniques chirurgicales telles que l'optimisation des marges d'exérèse tumorale, la détection des foyers cancéreux résiduels et l'identification des ganglions métastatiques.

Références

[1] Payakachat N, Ounpraseuth S, Suen JY. Late complications and long-term quality of life for survivors (> 5 years) with history of head and neck cancer. Head Neck 2013 Jun ; 35(6) : 819–25.

[2] Gioux S, Choi HS, Frangioni JV. Image-guided surgery using invisible near-infrared light : fundamentals of clinical translation. Mol Imaging 2010 Oct ; 9(5) : 237–55.

[3] Gioux S, Coutard JG, Berger M, Grateau H, Josserand V, Keramidas M, et al. FluoSTIC : miniaturized fluorescence image-guided surgery system. J Biomed Opt 2012 Oct ; 17(10) : 106014.

[4] Keereweer S, Mol IM, Kerrebijn JD, Van Driel PB, Xie B. Baatenburg de Jong RJ, et al. Targeting integrins and enhanced permeability and retention (EPR) effect for optical imaging of oral cancer. J Surg Oncol 2012 Jun 1 ; 105(7) : 714–8.

[5] Gibbs SL. Near infrared fluorescence for image-guided surgery. Quant Imaging Med Surg 2012 Sep ; 2(3) : 177–87.

[6] van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FP, Keereweer S, Jansen JC, van der Velden LA, et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping of the oral cavity in head and neck cancer patients. Oral Oncol 2013 Jan ; 49(1) : 15–9.

[7] Gleysteen JP, Newman JR, Chhieng D, Frost A, Zinn KR, Rosenthal EL. Fluorescent labeled anti-EGFR antibody for identification of regional and distant metastasis in a preclinical xenograft model. Head Neck 2008 Jun ; 30(6) : 782–9.

[8] Gleysteen JP, Duncan RD, Magnuson JS, Skipper JB, Zinn K, Rosenthal EL. Fluorescently labeled cetuximab to evaluate head and neck cancer response to treatment. Cancer Biol Ther 2007 Aug ; 6(8) : 1181–5.

[9] van Driel PB, van der Vorst JR, Verbeek FP, Oliveira S, Snoeks TJ, Keereweer S, et al. Intraoperative fluorescence delineation of head and neck cancer with a fluorescent anti-epidermal growth factor receptor nanobody. Int J Cancer ; 2013 Nov 13.

[10] Oliveira S, van Dongen GA, Stigter-van Walsum M, Roovers RC, Stam JC, Mali W, et al. Rapid visualization of human tumor xenografts through optical imaging with a near-infrared fluorescent anti-epidermal growth factor receptor nanobody. Mol Imaging 2012 Feb ; 11(1) : 33–46.

[11] Keereweer S, Kerrebijn JD, Mol IM, Mieog JS, Van Driel PB, Baatenburg de Jong RJ, et al. Optical imaging of oral squamous cell carcinoma and cervical lymph node metastasis. Head Neck 2012 Jul ; 34(7) : 1002–8.

[12] Shan L, Hao Y, Wang S, Korotcov A, Zhang R, Wang T, et al. Visualizing head and neck tumors in vivo using near-infrared fluorescent transferrin conjugate. Mol Imaging 2008 Jan-Feb ; 7(1) : 42–9.

[13] Withrow KP, Newman JR, Skipper JB, Gleysteen JP, Magnuson JS, Zinn K, et al. Assessment of bevacizumab conjugated to Cy5.5 for detection of head and neck cancer xenografts. Technol Cancer Res Treat 2008 Feb ; 7(1) : 61–6.

[14] Fabricius EM, Wildner GP, Kruse-Boitschenko U, Hoffmeister B, Goodman SL, Raguse JD. Immunohistochemical analysis of integrins alphavbeta3, alphavbeta5 and alpha5beta1, and their ligands, fibrinogen, fibronectin, osteopontin and vitronectin, in frozen sections of human oral head and neck squamous cell carcinomas. Exp Ther Med 2011 Jan ; 2(1) : 9–19.

[15] Beer AJ, Grosu AL, Carlsen J, Kolk A, Sarbia M, Stangier I, et al. [18 F] galacto-RGD positron emission tomography for imaging of alphavbeta3 expression on the neovasculature in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Cancer Res 2007 Nov 15 ; 13(22 Pt 1) : 6610–6.

[16] Li P, Liu F, Sun L, Zhao Z, Ding X, Shang D, et al. Chemokine receptor 7 promotes cell migration and adhesion in metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck by activating integrin alphavbeta3. Int J Mol Med 2011 May ; 27(5) : 679–87.

[17] Jin ZH, Josserand V, Razkin J, Garanger E, Boturyn D, Favrot MC, et al. Noninvasive optical imaging of ovarian metastases using Cy5-labeled RAFT-c(-RGDfK-)4. Mol Imaging 2006 Jul ; 5(3) : 188–97.

[18] Jin ZH, Josserand V, Foillard S, Boturyn D, Dumy P, Favrot MC, et al. In vivo optical imaging of integrin alphaV-beta3 in mice using multivalent or monovalent cRGD targeting vectors. Mol Cancer 2007 ; 6 : 41.

[19] Sancey L, Ardisson V, Riou LM, Ahmadi M, Marti-Batlle D, Boturyn D, et al. In vivo imaging of tumour angiogenesis in mice with the alpha(v)beta (3) integrin-targeted tracer 99mTc-RAFT-RGD. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007 Dec ; 34(12) : 2037–47.

[20] Bredell MG. Sentinel lymph node mapping by indocyanin green fluorescence imaging in oropharyngeal cancer - preliminary experience. Head Neck Oncol 2010 ; 2 : 31.

[21] Yokoyama J, Fujimaki M, Ohba S, Anzai T, Yoshii R, Ito S, et al. A feasibility study of NIR fluorescent image-guided surgery in head and neck cancer based on the assessment of optimum surgical time as revealed through dynamic imaging. Onco Targets Ther 2013 ; 6 : 325–30.

[22] Atallah I, Milet C, Coll JL, Reyt E, Righini CA, Hurbin A. Role of near-infrared fluorescence imaging in head and neck cancer surgery : from animal models to humans. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 Aug 13.

[23] Nakamura Y, Fujisawa Y, Maruyama H, Furuta J, Kawachi Y, Otsuka F. Improvement of the sentinel lymph node detection rate of cervical sentinel lymph node biopsy using real-time fluorescence navigation with indocyanine green in head and neck skin cancer. J Dermatol 2013 Jun ; 40(6) : 453–7.

[24] Svistun E, Alizadeh-Naderi R, El-Naggar A, Jacob R, Gillenwater A, Richards-Kortum R. Vision enhancement system for detection of oral cavity neoplasia based on autofluorescence. Head Neck 2004 Mar ; 26(3) : 205–15.

Traitement des cancers glottiques de forme précoce

M. Makeieff

Environ 75 % des tumeurs du larynx sont confinés au plan glottique [1]. En effet, l'atteinte du plan glottique entraîne une symptomatologie précoce : la dysphonie. Ainsi, les cancers glottiques sont fréquemment découverts à un stade précoce et un traitement curatif avec préservation fonctionnelle peut le plus souvent être entrepris avec succès [2].

Il n'existe pas de définition précise et acceptée du terme « cancer glottique de forme précoce ». Certains incluent les lésions précancéreuses de type dysplasie sévère ou cancer in situ, d'autres les tumeurs T1 limitées à une corde vocale (T1a) ou bilatérale (T1b), d'autres enfin incluent les lésions T2 à mobilité conservée (lésions d'une ou des deux cordes vocales étendues aux régions sous- ou/et sus-glottiques, à mobilité conservée). Les formes T2 à mobilité diminuée sont assez communément admises comme ne faisant pas partie de lésions limitées.

Le bilan diagnostique comprend une exploration endoscopique avec prise biopsique pour analyse histologique. Le bilan radiologique par TDM laryngée en coupe fine est plus controversé. Dans les formes in situ et T1, il ne semble pas obligatoire d'autant que le traitement est éventuellement effectué dans le même temps que l'exploration endoscopique. Il est en revanche recommandé pour les formes T2, les tumeurs atteignant la commissure antérieure et surtout pour les formes récidivantes.

Une concertation pluridisciplinaire est nécessaire pour décider de la meilleure technique de traitement. Les objectifs du traitement doivent être le contrôle carcinologique avec maintien des fonctions physiologiques du larynx. Actuellement, trois modalités thérapeutiques peuvent être proposées : la chirurgie endoscopique au laser, la radiothérapie et la laryngectomie partielle par voie externe. Le choix du traitement reste controversé. Pendant de nombreuses années, le traitement de référence a été la radiothérapie (Europe du Nord et États-Unis), mais les résultats obtenus par la chirurgie endoscopique ont modifié cette donnée. Il n'y a pas de différence importante en termes de survie entre les différentes modalités thérapeutiques et des critères comme l'atteinte de la commissure antérieure, le volume tumoral, l'extension de la lésion, la qualité vocale entrent donc dans les discussions du choix thérapeutique [1, 2]. L'atteinte ganglionnaire est également un critère décisionnel. Dans les formes initiales T1 a et b, en l'absence d'adénopathie clinique et radiologique, les aires ganglionnaires ne sont pas traitées. Dans les formes T2 (extension sus- et sous-glottique), le problème ganglionnaire doit être pris en compte [2, 3].

Mais la comparaison carcinologique ou fonctionnelle entre les différentes modalités thérapeutiques s'avère difficile. Jusqu'à présent, aucune étude comparative randomisée n'a été effectuée sur les cancers débutants de la corde vocale. Ceci d'autant plus si on considère les cancers atteignant la commissure antérieure [3].

Chirurgie endoscopique

Les premières chirurgies laryngées endoscopiques ont été proposées en 1895 par le Pr Fraenkel [4]. Ces techniques ont depuis profondément évolué, avec en 1990 l'adaptation du laser CO_2 avec le microscope et le microspot [4, 5]. C'est actuellement le traitement des cancers débutants de la corde vocale le plus pratiqué [6]. D'autres lasers (à diode) sont maintenant possibles et les premiers résultats

sont publiés. Un avantage de ces lasers sur fibres est de permettre une angulation des tirs et leur utilisation sous endoscopie [7].

Un bilan sous microscope et endoscopes angulés permet de visualiser les limites de la tumeur; palper l'infiltration en profondeur; évaluer l'exposition (commissure antérieure, plancher du ventricule, la sous-glotte) pratiquer des biopsies, vérifier l'exposition des limites de la lésion.

Nomenclature et indications

La taille de la résection est adaptée à l'extension tumorale. La codification de l'acte est bien précisée depuis la classification de l'European Laryngological Society en 2005 et 2009. Six types de cordectomies endoscopiques sont définis [8, 9].

- Cordectomie type I : exérèse de l'épithélium de la partie superficielle de la corde vocale. Le ligament vocal est respecté. Cette résection peut être plus ou moins étendue à la surface de la corde vocale. En cas de lésion limitée sans dysplasie associée, la muqueuse saine peut être laissée en place. Cette cordectomie subépithéliale s'adresse à des lésions superficielles, non infiltrantes, donc des dysplasies moyennes à sévères. La résection peut s'étendre de la commissure antérieure à l'apophyse vocale.
- Cordectomie type II : la résection inclut l'épithélium, la lamina propria et le ligament vocal. Elle peut inclure les fibres musculaires superficielles. Cette résection s'adresse à des lésions suspectes d'infiltration profondes : carcinome in situ, carcinome micro-invasif. La résection peut s'étendre de la commissure antérieure à l'apophyse vocale.
- Cordectomie type III : la résection est transmusculaire, comprend l'épithélium, la lamina propria et la partie moyenne du muscle vocal. La résection peut s'étendre de la commissure antérieure à l'apophyse vocale. Ce type de cordectomie concerne les lésions T1a peu infiltrant et limités au tiers moyen de la corde vocale. L'indication peut être précisée par le scanner et également par la palpation de la lésion avant la résection. En cas de doute sur l'extension profonde, la résection de type IV doit être envisagée.
- Cordectomie type IV : la résection s'étend de la commissure antérieure à l'apophyse vocale. L'exérèse emporte tout le tissu de la corde vocale : muqueuse, lamina propria, muscle vocal, périchondre de l'aile thyroïdienne et un fragment de cartilage (si nécessaire). Au niveau de la commissure antérieure, la résection atteint l'insertion du ligament vocal. Cette cordectomie s'adresse aux lésions TIa étendues en profondeur et jouxtant la commissure antérieure.
- Cordectomie type V :
  - type Va : la résection comprend la commissure antérieure et s'étend au tiers antérieur de la corde controlatérale. Toute la commissure antérieure, muqueuse et ligament est emportée par la résection. Cette cordectomie est indiquée dans le cas de lésion T1b, touchant les deux cordes vocales, étendue sur la commissure antérieure, sans infiltration au contact du cartilage, sans extension au pied d'épiglotte ni à la sous-glotte,
  - type Vb : la résection est étendue à l'apophyse vocale, le cartilage est réséqué en partie ou en totalité,
  - type Vc : la résection est étendue à la partie supraglottique,
  - type Vd : la résection est étendue à la partie sous-glottique. Elle emporte la membrane crico-thyroïdienne jusqu'à exposer le rebord supérieur du cartilage cricoïde (1 cm).
- Cordectomie type VI : décrite pour les carcinomes étendus à la commissure antérieure ou ayant comme origine la commissure antérieure sans infiltration du cartilage. Elle réalise une cordectomie antérieure bilatérale avec commissurectomie, c'est-à-dire une exérèse du ligament de Broyle, voire de la muqueuse sous-glottique et de la membrane crico-thyroïdienne. Si la tumeur est en contact avec le cartilage, la résection peut inclure l'angle antérieur du cartilage thyroïde.

Avantages

Les avantages de cette technique sont [10, 11] :

- la possibilité de faire le bilan endoscopique et traiter la tumeur en un temps chirurgical si on peut obtenir une analyse histologique extemporanée;
- une hospitalisation courte. L'hospitalisation ambulatoire est possible. Cette technique se pratique sans trachéotomie. La dyspnée après traitement est rare [12];
- un taux de complication très faible, sans soins postopératoires : les antibiotiques, les aérosols de fluidifiants bronchiques, de corticoïdes n'ont pas d'efficacité prouvée;
- la possibilité de réopérer le patient avec la même technique en cas d'insuffisance de marges ou de récidive limitée. Les autres techniques (radiothérapie et laryngectomie partielle) restent possibles;
- des suites fonctionnelles simples : absence de troubles de déglutition dans la quasi-totalité des cas. Des complications sont rapportées dans 18,9 % des patients : infections locales (0,7 %), emphysèmes (1 %), saignement (8 %), dyspnée 1,8 %), dysphagie (6,1 %) [10]. Cependant, l'importance de la dysphonie est liée à l'étendue de la résection.

Tableau 5.3. Contrôle local et préservation laryngée après cordectomie endoscopique laser [15–18].

	N patients	T	Contrôle local (%)	Préservation laryngée (%)
Peretti, 2010	404	pT1	95	98
Motta, 2005	432	T1	85	97
Hartl, 2007	142	T1	89	97
Sjogren, 2008	189	T1a	89	96

Tableau 5.4. Contrôle local et préservation laryngée après cordectomie endoscopique laser.

	N	T	Contrôle local (%)	Préservation laryngée (%)
Ambrosch, 2001	128	T2	84	96
Motta, 2005	236	T2	66	83
Perreti, 2010	109	T2	86	95

Résultats carcinologiques [13, 14]

Depuis les années 1990, de nombreuses études ont rapporté des taux de contrôle carcinologiques de 81–96 (T1) et 66–84 % (T2) avec des taux de préservation laryngée de 94–99 % (T1) et 83-96 % (T2). La fréquence de seconde chirurgie est de 1,2 % (T1a), 5,7 % (T1b) et 3,2 % (T2) (tableaux 5.3 et 5.4).

Radiothérapie

Cette technique occupe une place importante dans la prise en charge des cancers débutants de la corde vocale. La radiothérapie permet des résultats carcinologiques élevés avec conservation d'une fonction vocale excellente dans la majorité des cas [19].

Contrôle local

Dans la quasi-totalité des études, le contrôle local est obtenu dans 80 à 93 % des cas de T1 et 65 à 78 % des cas de T2. Le contrôle local après rattrapage chirurgical est supérieur à 90 %. La préservation laryngée est obtenue dans 90 % pour les lésions T1 et 71 % à 88 % pour les lésions T2. Le contrôle carcinologique ultime est : Tis 87,5 %, T1 94,7 % et T2 84,5 % [20]. L'analyse multivariée montre que l'état général, l'absence d'atteinte de la commissure antérieure, la mobilité cordale normale, l'absence d'atteinte ventriculaire et la dose totale > 60 Gy ont un impact significatif sur les résultats [21]. En cas de récidive, il a été montré que seuls 50 % des patients étaient contrôlés par laryngectomie totale, d'autant que l'échec de contrôle local favorisait également l'échec locorégional et métastatique [22]. Seuls 16 % des patients récidivant après radiothérapie peuvent être traités par laryngectomie partielle [19].

Contraintes techniques

Parmi les inconvénients de la radiothérapie, il faut noter la durée de traitement (7 semaines), elle ne peut être conduite qu'une seule fois. La récidive locale est souvent traitée par laryngectomie totale. Environ 11 à 13 % des patients traités par radiothérapie subissent une laryngectomie secondairement. Il faut souligner les difficultés de surveillance des larynx irradiés [23].

La radiothérapie ne peut échapper à certaines critiques concernant les biopsies : après biopsie de lésion T1 de la corde vocale on ne retrouve pas de lésion sur la pièce de résection endoscopique chez 31 % (39/126) des patients [24]. Ces résultats évoquent la possibilité que des patients T1 soient surtraités par la radiothérapie [25].

Les effets secondaires de la radiothérapie classés en effets aigus et chroniques sont à considérer dans la décision. Les effets sont une toux, douleurs pharyngées et dysphagie progressive sur les 6 semaines de traitement. Les patients présentent un œdème laryngé dans les suites du traitement sur quelques semaines. Un œdème important ou persistant est présent dans 1,5 à 3 % des cas. Le risque de chondronécrose est inférieur à 1 %.

Facteurs déterminants du traitement

- La commissure antérieure : plusieurs études rapportent des taux de récidive plus importants en cas d'atteinte de la commissure antérieure [26].
- La diminution de la mobilité glottique dans les T2 [20].
- La taille des fractions d'environ 1,8 à 2 Gy, la dose totale délivrée, la durée de l'irradiation [20].
- Le volume tumoral : les tumeurs de petite taille ont un pronostic supérieur aux tumeurs de gros volume. Reddy a rapporté un taux de contrôle de 58 % pour les tumeurs de gros volume comparés aux 91 % pour les lésions de petite taille [27]. Ces données militent pour une prise en charge chirurgicale des tumeurs de gros volume (le volume tumoral n'est pas considéré dans la classification des lésions du larynx [27] [4] (tableaux 5.5 et 5.6).

Tableau 5.5. Contrôle local et chirurgie de rattrapage pour cancer glottique T1 traité par radiothérapie, d'après Lee [20].

	Patients (n)	Contrôle initial (%)	Rattrapage chirurgical (%)	Contrôle local ultime (%)	Larynx préservation (%)
Fletcher	332	89	86	98	
Harwood	571	86	75	95	
Mittal	177	83	77	96	90
Mendenhall	184	93	58	97	95
Wang	723	90	78	97	95
Johansen	358	83	73	94	91
Lee	315	83	79	97	89

Tableau 5.6. Contrôle local et sauvetage chirurgical des carcinomes T2 du plan glottique traités par radiothérapie.

	Patients (n)	Contrôle initial (%)	Rattrapage chirurgical (%)	Contrôle local ultime (%)	Larynx préservation (%)
Fletcher	175	74	50	79	–
Harwood	316	68	50	84	–
Amornmarm	34	88	77	94	88
Mendenhall	120	75	80	95	80
Karim	156	81	65	86	71
Wang	173	69	74	94	74
Howell-Burke	114	68	74	92	72

Laryngectomies partielles par voie externe

Avant l'avènement des techniques endoscopiques au laser, les laryngectomies par voie externe ont été couramment utilisées. Les techniques utilisées sont les suivantes :

- les cordectomies et l'hémiglottectomie : T1a et T1b ;
- les laryngectomies partielles fronto-latérales : T1b et T2 ;
- les laryngectomies reconstructives (frontolatérale reconstructive avec épiglottoplastie, crico-hyo-épiglottopexie [CHEP] pour les lésions T2 et les lésions de la commissure antérieure).

Depuis deux décennies, ces techniques sont moins utilisées et réservées aux formes T2, à mobilité conservée ou diminuée et les formes particulières de cancers de la commissure antérieure [14]. Ces techniques restent indiquées en cas de difficultés d'exposition à la voie endoscopique dans les formes T1 et les formes récidivantes limitées. Ces techniques peuvent être indiquées en cas de récidives après radiothérapie pour permettre ainsi une préservation fonctionnelle laryngée [11, 14].

Les résultats carcinologiques après laryngectomie partielle sont [28, 29] :

- T1 : 92 à 100 %, avec préservation fonctionnelle dans 94 à100 % ; le taux de complications postopératoires est évalué à 18,1 % ;
- T2 à mobilité normale et diminuée : 69 à 93 % et préservation laryngée dans 92 à 93 %.

Les résultats carcinologiques de la chirurgie par voie externe sont identiques aux résultats obtenus après chirurgie endoscopique et radiothérapie [13, 28, 29]. Néanmoins, ces chirurgies nécessitent une durée d'hospitalisation plus longue, une trachéotomie fréquente. La voix après laryngectomie partielle (SCPL) est toujours altérée. Plus de la moitié des patients travaillant avant leur intervention ne peuvent continuer leur profession. La voix féminine est particulièrement altérée par ces chirurgies [29].

Cas particulier des carcinomes de la commissure antérieure

L'absence de périchondre au niveau de l'insertion du ligament vocal dans le cartilage thyroïdien, les relations à ce niveau entre les trois étages du larynx, les connexions entre vaisseaux sanguins et lymphatiques intra- et extralaryngés

font de cette région anatomique une zone à risque de récidive et d'échec carcinologique. La classification TNM ne prend pas en compte les spécificités de cette aire anatomique. Ainsi, les tumeurs de la commissure antérieure sont difficiles à classer; on peut rapidement considérer T2 voire T3 ou T4 des lésions apparemment limitées. Le scanner a ici toute son importance [11, 26].

L'atteinte de la commissure antérieure est souvent considérée comme un facteur limitant les chances de succès de la radiothérapie et des cordectomies endoscopiques [20, 21]. Dans l'étude de Steiner, l'atteinte de la commissure antérieure a un impact négatif sur le contrôle local : 86 versus 95 % (T1a); 75 vs 93 % (T1b), 78 vs 83 % (T2) [26]. On peut envisager, dans ces cas difficiles, un contrôle endoscopique à 6–8 semaines postopératoires pour prévenir les récidives locales [26]. Les laryngectomies supracricoïdiennes permettent l'exérèse monobloc avec une sécurité carcinologique optimale (contrôle local dans 90–98 % des cas) [29, 30].

Résultats fonctionnels

La qualité vocale est un critère important de sélection du traitement. La qualité vocale a été considérée comme supérieure après radiothérapie mais des récentes études donnent des résultats moins exhaustifs, du fait des progrès des cordectomies endoscopiques [12]. Sur une méta-analyse de 6 études de patients T1, les scores de VHI (Voice Handicap Index) étaient identiques. Une fatigabilité vocale est rapportée dans des pourcentages similaires et les mesures acoustiques ne montrent pas de différences significatives.

Après cordectomie laser, le résultat vocal est influencé par plusieurs paramètres : la localisation de la lésion, l'extension superficielle et profonde de la lésion, l'atteinte de la commissure antérieure (risque de synéchie) [24, 31]. La qualité vocale après cordectomie laser est directement dépendante de la quantité de muscle réséqué.

Références

[1] Abdurehim Y Hua Z, Yalkun Yasin A, Xukurhan Y, Imam I, Yuqin F. Transoral laser surgery versus radiotherapy : systematic review and meta-analysis for treatment options of T1a glottic cancer. Head Neck 2012; 34 : 23–33.

[2] Karatzanis AD, Psychogios G, Zenk J. Comparison among different available surgical approaches in T1 glottic cancer. Laryngoscope 2009; 119 : 1704–8.

[3] Agrawal N, Pk H. Management of early-stage laryngeal cancer. Otolaryngol Clin North Am 2008; 41 : 757–69.

[4] Shapshay SM, Hybels RL, Bohigian RK. Laser excision of early local cord carcinoma : indications, limitations and precautions. Otorhinolaryngol 1990; 99 : 46–50.

[5] Steiner W. Results of curative laser surgery of laryngeal cancer. Am J Otolaryngol 1993; 14 : 66–70.

[6] Agarwal JP, Baccher GK, Waghmare CM, Mallick I, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, et al. Factors affecting the quality of voice in the early glottic cancer treated with radiotherapy. Radiother Oncol 2009; 90(2) : 177–82.

[7] Tuncel U, Comert E. Preliminary results of diode laser surgery for early glottic cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 149(3) : 445–50.

[8] Barbosa MM, Araujo Jr. VJ, Boasquevisque E, Carvalho R, Romano S, Lima RA, et al. Anterior vocal commissure invasion in laryngeal carcinoma diagnosis. Laryngoscope 2005; 115(4) : 724–30.

[9] Remacle M, Eckel H, Antonelli A, Brasnu D, Chevalier D, Friedrich G, Olofsson J, Rudert HH, Thumfart WF, de Vincentis M, Wustrow TPU. Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the working comittee, European Laryngological Society. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000; 257 : 227–31.

[10] Wolfensberger M, Dort JC. Endoscopic laser surgery for early glottic carcinoma : a clinical and experimental study. Laryngoscope 1990; 100(10 Pt 1) : 1100–5.

[11] Mantsopoulos K, Psychogios G, Koch M, Zenk J, Waldfahrer F, Iro H. Comparison of different surgical approaches in T2 glottic cancer. Head Neck 2012; 34 : 73–7.

[12] Lee HS, Chun BG, Kim SW, Kim ST, Oh JH, Hong JC, Lee KD. Transoral laser microsurgery for early glottic cancer as one-stage single-modality therapy. Laryngoscope 2013; 123(11) : 2670–4.

[13] Ambrosch P. The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 15 : 82–8.

[14] Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, Rinaldo A, Ferlito A. Current trends in initial management of laryngeal cancer : the declining use of open surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009; 266(9) : 1333–52.

[15] Hartl DM, De Mones E, Hans S, Janot F. Treatment of early-stage glottis caner by transoral laser resection. Ann Otol Rhinol Laryngol 2007; 116 : 832–6D : B.

[16] Peretti G, Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Del Bon F, Redaelli de Zinis LO, et al. Transoral CO2 laser treatment for Tis-T3 glottic caner : the University of Brescia experience on 595 patients. Head Neck 2010; 32 : 977–83.

[17] Sjogren EV, Van Rossum MA, Langeveld TPM, Voerman MS, de Kamp VAH Van, Friebel MOW, et al. Voice outcome in T1a midcord glottis carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 134 : 965–72.

[18] Motta G, Esposito E, Motta S, Tartaro G, Testa D. CO2 laser surgery in the treatment of glottis cancer. Head Neck 2005; 27 : 566–74.

[19] Santoro R, Meccariello G, Mannelli G, Bini B, Paiar F, Gallo O. Surgical options in radiotherapy-failed early glottic cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014; 271(4) : 777–85.

[20] Lee DJ. Definitive radiotherapy for squamous carcinomas of the larynx. Otolaryngol Clin North Am 2002; 35 : 1013–33.

[21] Smee RI, Meagher NS, Williams JR, Broadley K, Bridger GP. Role of radiotherapy in early glottic carcinoma. Head Neck 2010; 32(7) : 850–9.

[22] Hendrickson FR. Radiation therapy treatment of larynx cancer. Cancer 1985; 55 : 2058–61.

[23] Thurnher D, Erovic BM, Frommlet F. Challenging a dogma : surgery yields superior long-term results for T1a squamous cell carcinoma of the glottic larynx compared to radiotherapy. Eur J Surg Oncol 2008; 34 : 692–8.

[24] Abdurehim Y, Hua Z, Yasin Y, Xukurhan A, Iman I, Yuquin F. Transoral laser surgery versus radiotherapy : systematic review and meta-analysis for treatment options of T1a glottic cancer. Head Neck 2012 ; 34 : 23–33.
[25] Ambrosch P, Brinck U, Fisher G, Steiner W. 73 : 78–83), Special features of histopathological diagnosis in laser microsurgery of carcinomas of the upper aerodigestive tract. Laryngorhinootologie 1994 ; 73 : 78–83.
[26] Steiner W, Ambrosch P, Rodel RM, Kron M. Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treatment with laser microresection. Laryngoscope 2004 ; 114 : 1485–91.
[27] Reddy SP, Mohideen N, Marks JE. Effects of tumor bulk on vocal control and survival of patients with T1 glottic cancer. Radiother Oncol 1998 ; 47 : 161–6.
[28] Brumund KT, Gutierrez-Fonseca R, Garcia D, Babin E, Hans S, Laccourreye O. Frontolateral vertical partial laryngectomy without tracheotomy for invasive squamous cell carcnoma of the true vocal cord : a 25-year experience. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005 ; 114 : 314–22.
[29] Makeieff M, de la Breteque A, Giovanni A. Voice handicap evaluation after supracricoid partial laryngectomy. Laryngoscope 2005 ; 119 : 746–50.
[30] Laccourreye O, Muscatello L, Laccourreye L, Naudo P, Brasnu D, Weinstein GS. Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglotopexy for "early" glottic carcinoma invading the anterior commissure. Am J Otolaryngol 1997 ; 18 : 385–90.
[31] McQuirt WF, Blalock D, Koufman JA. Comparative voice results after laser excision or irradiation of T1 vocal cord carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994 ; 120 : 951–5.

Actualités en cancérologie des sinus de la face

L. Le Taillandier de Gabory

Les cancers des fosses nasales et des sinus représentent près de 3 % de l'ensemble des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS). Leur découverte repose soit sur un point d'appel clinique rhinologique aspécifique, orbitaire ou méningé, soit de manière fortuite sur un examen radiologique réalisé pour une autre raison montrant un aspect tumoral ou pseudo-tumoral, un syndrome de confinement sinusien et/ou une masse ostéolytique unilatérale.

Les histologies sont nombreuses. Leur histoire naturelle et leur prise en charge ont plusieurs points communs mais certaines présentent des spécificités en termes de comportement tumoral, de bilan d'extension et de prise en charge thérapeutique. Les indications thérapeutiques doivent être discutées au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Bilan d'extension

Le bilan d'extension local optimal doit comporter un scanner et une IRM. Le scanner hélicoïdal multibarrettes du massif facial et cervico-thoracique avec injection de produit de contraste iodé est l'examen de choix pour préciser l'extension osseuse et rechercher des signes d'extension ganglionnaire et des métastases pulmonaires. Les recommandations de bonnes pratiques de la SFORL proposent une spirale cervicale après injection (sauf contre-indication) en filtre osseux et filtre mou, suivie d'une spirale thoracique. En l'absence de contre-indication, la réalisation d'une IRM avec injection de produit de contraste est indispensable, en complément de l'examen TDM, pour préciser les extensions tumorales aux tissus mous, au cône orbitaire, à la fosse infratemporale et à l'encéphale : il comportera des séquences T2 en écho de spin dans deux plans orthogonaux, une séquence en diffusion b0 b500 et b1000, et au moins deux séquences T1 en écho de spin avant puis après injection. L'utilisation de la saturation de la graisse (Fat Sat) n'est pas systématique [1].

Le compte rendu pour tumeur des cavités nasales et des sinus doit répondre de façon intelligible à quatre questions.

- Les limites de la tumeur (T) et sa taille dans deux plans : limites antérieures (fosse nasale, fissure orbitaire inférieure, orbite), latérales (espaces parapharyngés, fosse infratemporale, fosse ptérygopalatine), postérieures (espace rétropharyngé, muscles prévertébraux), inférieures (oropharynx) et limites supérieures (osseuse, structures olfactives, méninges, cerveau, sinus caverneux, foramens de la base du crâne (lacerum, rond (V2), ovale (V3), hypoglosse (XII)) (fig. 5.9. Il permettra une analyse détaillée des structures de l'étage antérieur de la base du crâne (fig. 5.10).
- Le nombre de ganglions suspects de malignité ou des lésions suspectes de métastases. Le compte rendu précisera la topographie et la sectorisation, la taille (plus grand axe transversal), l'homogénéité (signe de nécrose), les contours (signes de rupture capsulaire), leur forme (rapport taille

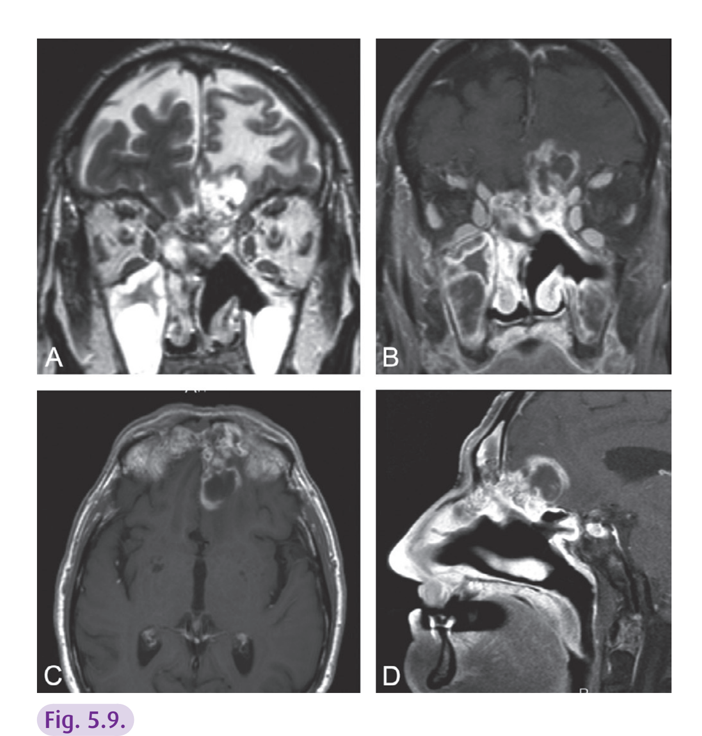


Fig. 5.9.

Récidive d'un ADK intestinal opéré hors centre à 4 ans du traitement initial.
L'IRM (A : T2 ; B, C et D : T1+gadolinium) permet une analyse optimale des limites de la lésion bien individualisables des phénomènes rétentionnels, inflammatoires, du parenchyme cérébral et du contenu orbitaire (A : œdème périlésionnel du lobe frontal gauche).

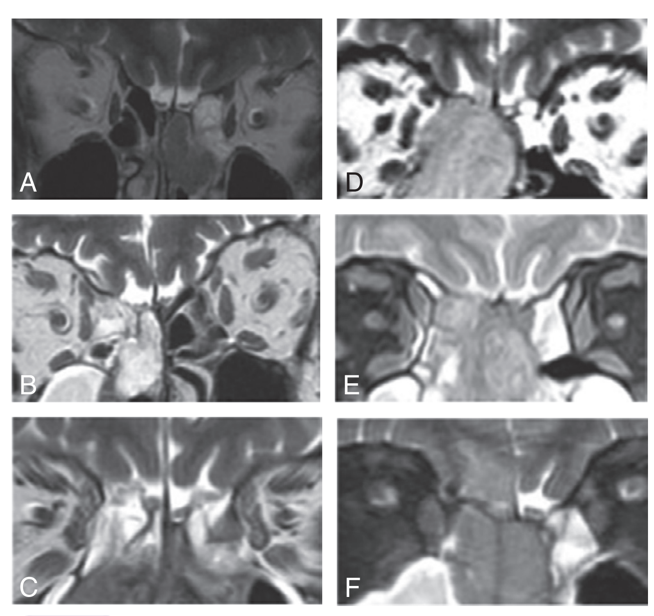


Fig. 5.10.

IRM en séquence T2 centrée sur l'étage antérieur de la base du crâne en coupes coronales pour différents stades tumoraux d'ADK de la fente olfactive.
A et B. Stade tumoral T2, la lame criblée, le bulbe olfactif, la citerne olfactive, les gyrus rectus et orbito-frontal médial sont bien visibles comme le liseré de LCR entre la lame criblée et le bulbe. C. Stade T4a, la lame criblée droite a disparu, le bulbe olfactif droit est surélevé et augmenté de volume, faisant suspecter son envahissement. Les citernes endocrâniennes et les gyrus ne sont pas envahis. D, E, F. Lésions T4b. D. La lame criblée, le liseré de LCR, le bulbe olfactif et la citerne olfactive droite sont envahis, la tumeur vient au contact du gyrus rectus sans effet sur le parenchyme cérébral. E. Les deux lames criblées et les deux bulbes olfactifs sont envahis, la tumeur venant au contact du gyrus orbito-frontal médial droit. F. Les gyrus rectus et orbito-frontal médial droit, les structures de la gouttière olfactive droite ont été remplacés par la tumeur. À gauche, la lame criblée est visible mais le bulbe olfactif est augmenté de volume, faisant suspecter son envahissement.

grand axe / petit axe < 2) et leurs rapports avec les vaisseaux (en particulier la carotide).

- Les facteurs de risques à biopsier la lésion : procidence carotidienne, du nerf optique, une déhiscence du toit de l'ethmoïde, de la paroi orbitaire ou une suspicion de tumeur hypervascularisée.
- Les facteurs de comorbidité dépistée sur l'imagerie (sténose carotidienne, cirrhose hépatique…).

Le scanner et l'IRM du massif facial et de la base du crâne sont complémentaires pour optimiser le bilan d'extension local mais aussi pour choisir la voie d'abord chirurgicale endoscopique ou externe. Les extensions au sinus caverneux, à la carotide interne, au parenchyme cérébral et à la fosse infratemporale sont selon les cas des contre-indications chirurgicales ou non. L'extension cutanée, latérale du sinus maxillaire notamment vers la console malaire, inférieure au palais, supérieure méningée au-dessus des orbites sont des contre-indications à la voie endoscopique exclusive. Des extensions à la voie lacrymale, au sinus frontal et à la fosse infratemporale sont des contre-indications relatives de la voie endoscopique laissée à l'appréciation du chirurgien et de l'expérience des équipes.

Les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes adénoïdes kystiques, les mélanomes et les carcinomes indifférenciés naso-sinusiens présentent un fort potentiel métastatique régional et à distance au moment de la prise en charge initiale. La réalisation d'un bilan scanographique initial complet incluant le thorax, l'abdomen et le pelvis apparaît indispensable. Le PET-scan a montré un intérêt particulier dans le bilan régional et à distance pour le mélanome muqueux et doit être privilégié au scanner seul [2, 3].

Biopsie et pièce opératoire

La prédiction, par l'imagerie, de l'histologie des tumeurs naso-sinusiennes n'est pas réalisable. Une biospsie est donc indispensable. Elle expose parfois à un risque hémorragique. Elle peut être non contributive car portant sur un polype sentinelle. Cette biopsie doit donc se faire au mieux après le bilan par l'imagerie. Elle peut être réalisée sous anesthésie

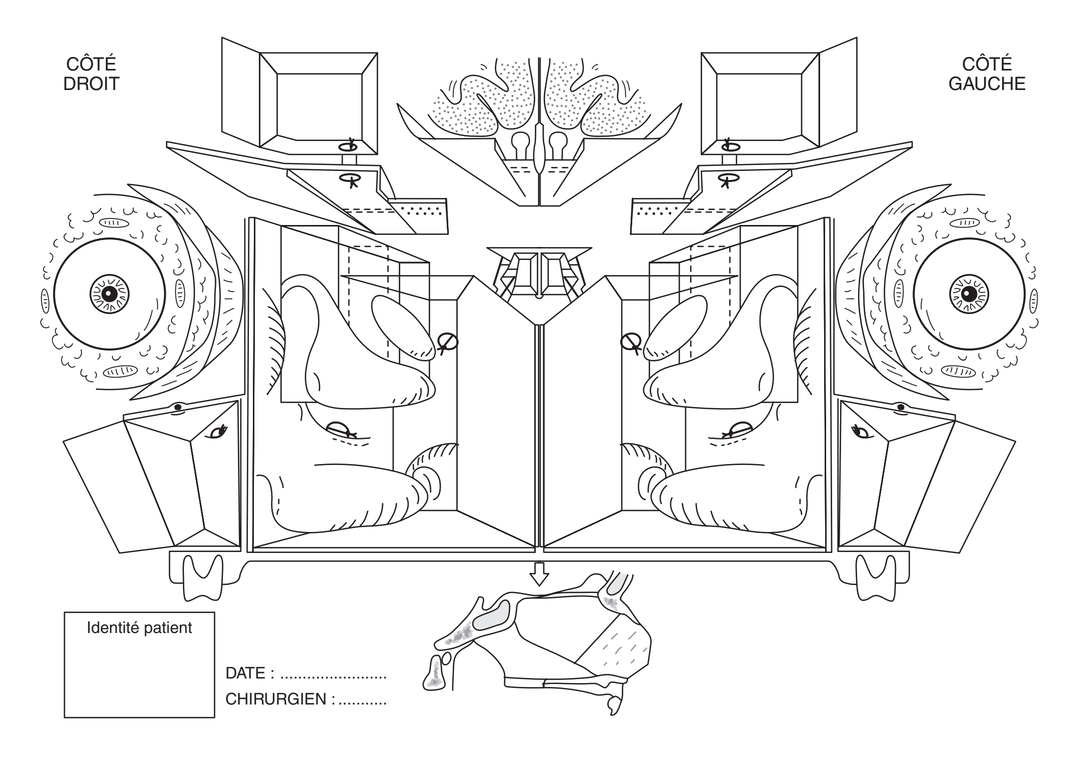


Fig. 5.11.

Schéma anatomique éclaté donnant un effet de perspective sur les principales structures et barrières anatomiques impliquées dans l'extension des cancers de la fente olfactive et susceptibles de faire partie de l'exérèse tumorale et des marges de sécurité.

générale ou locale. Un examen extemporané peut se justifier pour s'assurer que l'on est dans la tumeur. Si elle est peu représentée sur l'échantillon, et compte tenu des altérations liées à un éventuel examen extemporané, un autre prélèvement doit être systématiquement réalisé, si cela est possible, pour préciser le diagnostic [1]. Il sera adressé sans délai, à l'état frais (sans fixateur), pour permettre de pratiquer des appositions et de congeler un fragment.

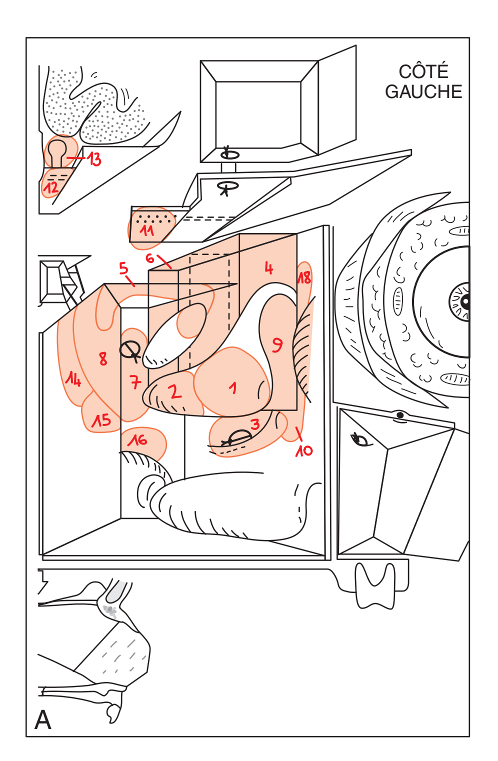
Lors de la biospsie ou de l'exérèse chirurgicale et pour les tumeurs dont le volume est suffisant, il est souhaitable de faire parvenir au laboratoire directement à l'état frais, du tissu tumoral pour congélation immédiate (collection en tumorothèque pour recherches en biologie moléculaire).

L'exérèse chirurgicale des cancers naso-sinusiens est rarement en monobloc en raison du caractère friable de la lésion, de son volume et le plus souvent de son organisation tridimensionnel complexe. Par ailleurs, l'intérêt d'une résection en un seul bloc n'a jamais été démontré et les grandes séries rétrospectives n'ont pas retrouvé d'effet pronostique péjoratif d'une résection fragmenté [4]. Il est important de bien identifier les prélèvements pour le compte rendu anatomopathologique, car seul le chirurgien a vu l'organisation et l'insertion tridimensionnelle de la lésion. Il est le seul à pouvoir faire la corrélation radio-clinique. Il est aussi le seul à pouvoir décrire l'extension macroscopique tumorale. Entre deux RCP, une masse d'information est donc collectée par l'équipe chirurgicale alors que les décisions thérapeutiques vont être discutées en grande partie sur ces éléments. Il apparaît important de porter à la connaissance de tous les intervenants de la RCP les données systématisées macroscopiques et microscopiques de l'exérèse tumorale, d'informer les acteurs de leur corrélation, du geste effectué et des marges de sécurité. Afin de limiter la perte d'information et de favoriser les discussions au cours des RCP, un schéma anatomique des cavités naso-sinusiennes (CNS) a été développé et validé de manière multicentrique et multidisciplinaire (fig. 5.11) [5]. Il propose une vue éclatée des principales structures et barrières anatomiques impliquées dans l'extension tumorale et l'exérèse lors de cancers naso-sinusiens de la fente olfactive et de l'ethmoïde (fig. 5.12).

Principaux types histologiques

Carcinomes épidermoïdes

Les carcinomes épidermoïdes se développent à partir de l'épithélium respiratoire des CNS [6]. L'incidence est élevée pour les travailleurs dans la production de conserves alimentaires (odd-ratio : OR 13,9), d'agglomérés (OR 5,1), de caoutchouc ou de matières plastiques (OR 3,2), de décolorants (OR 3,0), mais aussi de sculpteurs, peintres, photographes,



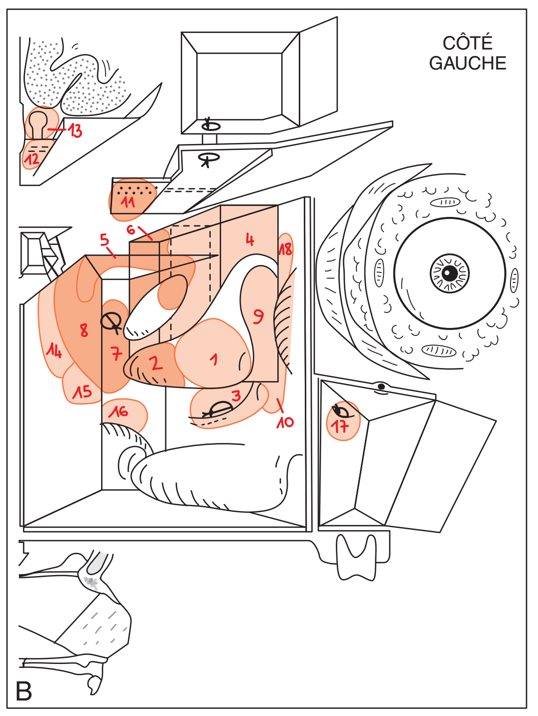


Fig. 5.12.

Mise en application du schéma après exérèse d'un ADK de la fente olfactive gauche.
A. Remplissage en postopératoire immédiat pour identification des régions retirées. Chaque région est nommée et identifiée par un numéro.
B. Noircissage des régions positives et envahies à l'aide du compte rendu histologique.

coiffeurs. Cependant, ces relations de causalité ne sont pas actuellement reconnues dans le cadre des maladies professionnelles (tableau 37-ter des maladies professionnelles) [6]. Le papillome inversé (de type Schneiderien) est aussi un facteur de risque (7 % de dégénérescence synchrone et 3 % métachrone) [6]. Pour les formes métachrones, le délai d'apparition est d'environ 5 ans.

L'âge moyen de survenue est autour de 60 ans. Le sex-ratio est compris entre 2 à 3 hommes pour 1 femme, et est lié aux toxiques d'origine professionnelle. Ils surviennent dans 76 % des cas au niveau du sinus maxillaire [7].

L'OMS distingue les carcinomes épidermoïdes kératinisants de ceux non kératinisants, de meilleur pronostic [1]. Les sous-types histologiques papillaire, verruqueux et basaloïde, ont un meilleur pronostic que les formes sarcomatoïdes et adénosqameuses [8].

Il existe une dissémination ganglionnaire au moment du diagnostic dans 10 à 20 % des cas, et à distance dans 10 % des cas [6, 7]. Pour ces raisons, le scanner thoraco-abdomino-pelvien et cervical et/ou le TEP-scan doivent faire partie du bilan d'extension régional et à distance.

Le traitement associe classiquement la chirurgie à la radiothérapie adjuvante. Certaines petites lésions (T1) de l'infrastructure, bien ou moyennement différenciées, peuvent être traitées par chirurgie seule à condition d'une résection en limites saines, larges, à distance des organes nobles de voisinage, et sous réserve d'une compliance du patient à une surveillance post-thérapeutique rigoureuse. Il n'y a pas d'argument suffisant pour proposer une radio-chimiothérapie postopératoire systématique. Elle doit être proposée lorsque la résection est jugée limite (< 5 mm) ou insuffisante à l'examen histologique définitif. Pour les tumeurs inopérables, une association radio-chimiothérapie est à proposer [1]. Pour les tumeurs à la limite de l'opérabilité (apex orbitaire, fosses infratemporale et ptérygo-palatine, apophyse ptérygoïde et base du crâne), il est possible de proposer une chimiothérapie première suivie d'une chirurgie large aux bons répondeurs, suivie d'une radio-chimiothérapie [1].

La survie globale chez les patients opérés est de 53 à 62 % à 5 ans, et de 35 % à 15 ans [8–10]. Les récidives locales surviennent précocement [6].

Adénocarcinomes

Vingt pour cent des cancers naso-sinusiens sont des adénocarcinomes (ADK). On distingue les ADK de type intestinal, maladie professionnelle, des ADK de type non intestinal pour lesquels il n'a pas été décrit de facteur

de risque [6]. L'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer classe les poussières de bois dans le groupe 1 des agents cancérogènes, comme l'Union Européenne. En France, il est recensé environ 200 nouveaux cas par an d'ADK chez les travailleurs du bois dont seulement 80 sont reconnus comme maladie professionnelle en raison des caractéristiques du tableau 47b de la Sécurité sociale [11]. Il existe également une incidence élevée chez les personnes exposées aux traitements du cuir (http://inrs.optimedia.fr/cgibin/mppage.pl?state=1&acc=5&gs=&rgm=2) de l'agro-alimentaire, de l'agriculture, du textile et du nickel (OR variant de 2 à 4). Le risque augmente au-delà d'un an d'exposition. Le délai de latence à partir du premier jour d'exposition est en moyenne de 40 ans (extrêmes de 7 à 70 ans) [11]. L'âge moyen au moment du diagnostic est donc de 60 ans.

Les ADK de type intestinal naissent dans la fente olfactive [12]. L'Institut National du Cancer, la Société Française de Médecine du Travail et la Haute Autorité de Santé recommandent la réalisation d'une nasofibroscopie de dépistage chez les travailleurs du bois, tous les 2 ans, à partir de 12 mois cumulés d'exposition avec une première exposition ayant débuté 30 ans auparavant [13].

La valeur pronostique entre les différents groupes histologiques est sujette à discussion : El Ayoubi et al. retrouvaient une survie globale à 5 ans de 100 % pour les ADK de type non intestinal de bas grade, de 72,2 % pour les ADK de type intestinal, et de 20 % pour les ADK de type non intestinal de haut grade [14]. Choussy et al. ne retrouvaient pas de différence significative de survie entre les formes de haut et de bas grade [15].

Le taux de métastases ganglionnaire lors du diagnostic est de 3,1 % [4]. Le taux de métastases à distance est d'environ 1 % [4, 15, 16].

Les tumeurs opérables doivent être traitées par chirurgie suivie d'une radiothérapie adjuvante sur le lit tumoral. Les stades T1 et T2 ne nécessitent pas de radiothérapie à condition d'être en marges saines [1]. La voie endoscopique endonasale sera privilégiée pour l'exérèse tumorale en raison de sa faible morbidité et de son efficacité carcinologique comparable aux voies externes [16–19]. La survie globale spécifique est de 41 à 83 % à 5 ans [4, 15–19]. Les taux de survie sans récidive à 5 ans varient entre 61 et 74 % [4, 16]. Une étude multicentrique récente portant sur 159 ADK a montré que la voie endoscopique endonasale avait la même efficacité carcinologique que les voies externes : les taux de survie sans récidive à 1 et 3 ans étaient respectivement de 100 et 88 % pour les T1, de 98 à 88 % pour les T2, de 94 à 80 % pour les T3, de 88 à 89 % pour les T4a et de 71 à 64 % pour les T4b [16]. Il n'y a pas d'indication à réaliser un traitement prophylactique sur les aires ganglionnaires des patients N0 quel que soit le stade tumoral [1].

Les taux de récidive locale sont de 12 à 45 %, de 0,7 à 9 % au niveau ganglionnaire et de 4 à 17 % à distance [4, 15, 16].

Carcinomes adénoïdes kystiques

Les carcinomes adénoïdes kystiques (CAK) représentent 1 % des tumeurs malignes de la tête et du cou et 10 % des tumeurs salivaires [9, 20]. L'âge au moment du diagnostic est de 40 à 60 ans sans différence d'atteinte entre les deux sexes et sans aucun facteur de risque retrouvé dans la littérature.

Ils présentent un fort neurotropisme et se propagent le long des gaines nerveuses [21]. Ce tropisme rend difficile l'obtention d'une résection complète en marges saines tout en préservant les fonctions des paires crâniennes [22]. L'envahissement périnerveux est retrouvé chez 55 % des patients [20, 23]. Il serait pour certains un facteur de diminution de la survie globale, d'augmentation du taux de récidives locales [20] et serait, pour d'autres, sans influence sur la survie [23]. L'IRM du massif facial, de la base de crâne, avec injection de gadolinium avec séquence en saturation du signal graisseux est indispensable dans le bilan d'extension local pour la détection des envahissements périnerveux. La présence d'un stade 4, d'un envahissement osseux, d'un envahissement vasculaire, d'un index mitotique élevé et du type histologique compact prédominant (> 30 %) est aussi considérée comme des facteurs de mauvais pronostic [1, 20, 24].

Le traitement recommandé associe chirurgie et radiothérapie adjuvante [1]. La radiothérapie devra inclure dans les volumes à traiter les nerfs crâniens et leurs ganglions [21]. Le traitement prophylactique des aires ganglionnaires n'est pas recommandé du fait de leur faible lymphophilie [1]. Les tumeurs localement avancées sont traitées par radiothérapie seule, la chimiothérapie étant peu efficace [20]. Le traitement local garde sa place même en cas de métastases du fait de la lenteur d'évolution de ces tumeurs [1, 21].

Ces tumeurs sont d'évolution lente et gardent un important potentiel de récidive après traitement. Le taux de récidive locale est de 60,5 % et le taux de métastase de 38,4 % notamment pulmonaire. Ces récidives sont parfois tardives, 15 ans après le diagnostic [20].

La survie globale est de 59 à 67 % à 5 ans et de 31 % à 15 ans [8–10, 20, 23, 24]. La survie sans récidive est de 45 à 53 % à 5 ans et 36 % à 10 ans [20, 23, 24].

Neuroblastomes olfactifs

Les neuroblastomes olfactifs (NBO), ou esthésioneuroblastomes, représentent environ 3 à 6 % de toutes les tumeurs des sinus. L'incidence reste difficile à établir car les techniques histologiques actuelles permettent un meilleur diagnostic positif (marqueurs neuroendocrines, positivité de la PS100, négativité des marqueurs épithéliaux) [1].

Il est retrouvé à tous âges (extrêmes de 1,5 à 84 ans). La majorité des cas survient entre la 5e et la 6e décennie sans différence de sexe dans toutes les ethnies et sans aucun facteur de risque identifié [25].

Hyams et al. ont proposé une classification pronostique basée sur différents critères histologiques [26]. Les tumeurs de grade I et II, de bas grade, à croissance lente, ont un meilleur pronostic que les tumeurs de grade III et IV dites de haut grade à la croissance plus rapide [27–29].

Les taux de métastases ganglionnaires au diagnostic varient entre 5 et 17 % des patients [25, 28, 29].

Le traitement de référence associe la chirurgie à la radiothérapie [1]. La chirurgie s'attache à réséquer en bloc le pédicule d'insertion sur la lame criblée et les marges au niveau des deux gouttières et des bulbes olfactifs [22]. La voie endoscopique est aujourd'hui privilégiée en raison de sa plus faible morbidité que les voies externes [16, 30]. L'intérêt de la chimiothérapie adjuvante et du traitement prophylactique des aires ganglionnaires est encore débattu [28, 31]. Certaines équipes sont favorables à l'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires cervicales chez les patients N0 [25].

Les récidives surviennent au niveau local chez 25,3 à 29 % des patients, au niveau ganglionnaire chez 16 à 19 % des patients, à distance chez 17 à 23,1 % des patients [28, 30]. Ces récidives peuvent survenir tardivement, parfois plus de 10 ans après le traitement initial [28, 30].

Les taux de survie globale sont de 45 à 83,4 % à 5 ans et de 40 à 76,1 % à 10 ans [8–10, 28–31].

Mélanomes muqueux

Ils représentent 1 à 2 % de l'ensemble des mélanomes malins, et 5 à 10 % des mélanomes de l'extrémité céphalique notamment les CNS. Le pic d'incidence est entre 60 et 80 ans. Contrairement au mélanome cutané, aucun facteur de risque n'a été identifié.

Les régions anatomiques les plus concernées sont les cornets inférieurs et moyens et le septum nasal [32]. Seulement 20,7 % des mélanomes des CNS sont originaires des sinus maxillaires ou de l'ethmoïde (fig. 5.13) [32].

Il existe des localisations ganglionnaires au diagnostic dans 10 % à 20 % des cas et à distance dans moins de 10 % des cas [6, 33]. Les récidives locales concernent 33 % des patients après traitement. Les récidives métastatiques à distance sont plus fréquentes en cas de récidive locale et concernent 25 % des patients [33]. Cette histoire naturelle justifie la réalisation d'un TEP-scan au début de la prise en charge et à chaque suspicion de récidive [2, 3].

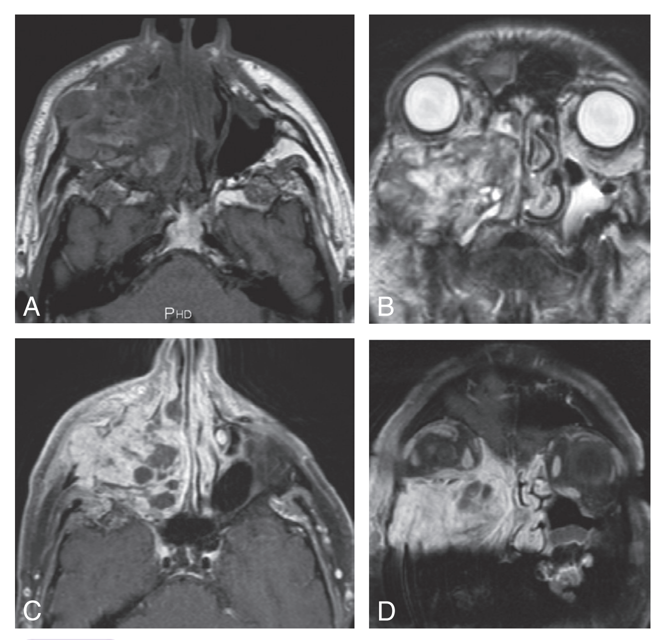


Fig. 5.13.

IRM d'un mélanome muqueux de la fosse nasale et du sinus maxillaire droit.

A. Hypersignal spontané T1 caractéristique en raison de la mélanine et des zones hémorragiques. B, C et D. Les séquences T1 + gadolinium montrent un fort rehaussement et son caractère hypervascularisé.

Le traitement associe chirurgie et radiothérapie sur T [1]. La voie d'abord endoscopique sera privilégiée [34]. Une exérèse limitée sera préférable au grand délabrement muqueux qui ne modifie en rien l'évolution de la maladie [34]. La radiothérapie sur le site tumoral a montré qu'elle diminuait le risque de récidive locale sans modifier la survie globale des patients [33].

Ces tumeurs sont considérées comme de mauvais pronostic avec une survie globale à 5 ans variant de 22 à 38 % et une survie sans récidive à 5 ans d'environ 28 % [6, 9, 32–35].

Carcinomes indifférenciés naso-sinusiens (*sino-nasal undifferenciated carcinoma* ou SNUC)

Les SNUC, appelés aussi anaplasiques, sont exceptionnels. Il s'agit d'un diagnostic histologique d'élimination. Ils se caractérisent par une croissance rapide, avec une atteinte

fréquente des « structures à risque ». Sur une méta-analyse de 167 patients, Reiersen et al. retrouvaient une diffusion de la tumeur hors des CNS dans 60 % des cas au diagnostic (31,7 % à l'orbite, 24,5 % à la base du crâne, 7,8 % au cerveau). La diffusion ganglionnaire est présente dans 8 à 16 % des cas au diagnostic, à distance dans 5 % des cas [36, 37]. Cette agressivité tumorale fait que les patients sont en règle diagnostiqués à un stade avancé. Ils sont un peu plus fréquents chez l'homme, avec un âge moyen de survenue autour de 55 ans.

Les recommandations actuelles proposent un traitement par chirurgie suivie de radio-chimiothérapie concomitante [1]. La proton-thérapie a été proposée par une équipe sans différence de survie par rapport aux autres séries de la littérature [36].

Les SNUC sont considérés comme des tumeurs de mauvais pronostic avec une survie globale à 5 ans variant de 35 à 49,5 % et une survie sans récidive d'environ 50,7 % à 5 ans [8, 9, 36].

Références

[1] Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares. Recommandations pour la Pratique Clinique - Tumeurs malignes primitives des fosses nasales et des sinus [Internet] 2009. [cité 2014 août 7]; Available from :http://refcor.org/files/81/G1-sinus-recommandations.pdf.

[2] Niebling mg, Bastiaannet E, Hoekstra OS, Bonenkamp JJ, Koelemij R, Hoekstra HJ. Outcome of Clinical Stage III Melanoma Patients with FDG-PET and Whole-Body CT Added to the Diagnostic Workup. Ann Surg Oncol 2013; 20 : 3098–105.

[3] Goerres GW, Stoeckli SJ, Von Schulthess GK, Steinert HC. FDG PET for mucosal malignant melanoma of the head and neck. Laryngoscope 2002; 112(2) : 381–5.

[4] de Gabory L, Maunoury A, Maurice-Tison S, Merza Abdulkhaleq H, Darrouzet V, Bébéar JP, et al. Long-term single-center results of management of ethmoid adenocarcinoma : 95 patients over 28 years. Ann Surg Oncol 2010; 17 : 1127–34.

[5] Thèse d'Université N°3114 : Conception et évaluation d'un schéma anatomique adapté à la résection des tumeurs malignes naso-sinusiennes. PL Bastier : Université de Bordeaux; 2014.

[6] Barnes L. Universitäts Spital Zürich.; International Academy of Pathology.; World Health Organization.; International Agency for Research on Cancer. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon : IARC Press; 2005.

[7] Ansa B, Goodman M, Ward K, Kono SA, Owonikoko TK, Higgins K, et al. Paranasal sinus squamous cell carcinoma incidence and survival based on Surveillance, Epidemiology, and End Results data, 1973 to 2009. Cancer 2013; 119 : 2602–10.

[8] Bhattacharyya N. Cancer of the nasal cavity : survival and factors influencing prognosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128 : 1079–83.

[9] Turner JH, Reh DD. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer : a historical analysis of population-based data. Head Neck 2012; 34 : 877–85.

[10] Howard DJ, Lund VJ, Wei WI. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses : a 25-year experience. Head Neck 2006; 28 : 867–73.

[11] de Gabory L, Conso F, Barry B, Stoll D. La carcinogenèse de l'adénocarcinome de l'ethmoïde aux poussières de bois. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 2009; 130(2) : 75–86.

[12] Jankowski R, Georgel T, Vignaud JM, Hemmanoui B, Toussaint B, Graff P, et al. Endoscopic surgery reveals that woodworker's adenocarcinomas originate in the olfactory cleft. Rhinology 2007; 45(4) : 308–14.

[13] Société Française de Médecine du Travail. Recommandations pour la surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés à l'effet cancérigène des poussières de bois. Available from : http://www.chu-rouen.fr/sfmt/autres/synthese_recommandations_bois_14_02_2011.pdf

[14] El Ayoubi A, Poizat F, Garrel R, Costes V, Guerrier B, Essakalli L, et al. Sinonasal adenocarcinomas reviewed. Prognostic value of WHO 2005 histological classification. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2009; 126 : 175–81.

[15] Choussy O, Ferron C, Védrine P-O, Toussaint B, Liétin B, Marandas P, et al. Adenocarcinoma of Ethmoid : a GETTEC retrospective multicenter study of 418 cases. Laryngoscope 2008; 118 : 437–43.

[16] Vergez S, du Mayne MD, Coste A, Gallet P, Jankowski R, Dufour X, et al. Multicenter study to assess endoscopic resection of 159 sinonasal adenocarcinomas. Ann Surg Oncol 2014; 21 : 1384–90.

[17] Bogaerts S, Vander Poorten V, Nuyts S, Van den Bogeart W, Jorissen. Results of endoscopic resection followed by radiotherapy for primarily diagnosed adenocarcinomas of the paranasal sinuses. Head Neck 2008; 30 : 728–36.

[18] Nicolai P, Battaglia P, Bignami M, et al. Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base : a 10-year experience. Am J Rhinol 2008; 22 : 308–16.

[19] Goffart Y, Jorissen M, Daele J, et al. Minimally invasive endoscopic management of malignant sinonasal tumours. Acta Otorhinolaryngol Belg 2000; 54(2) : 221–32.

[20] Thompson LDR, Penner C, Ho NJ, Foss RD, Miettinen M, Wieneke JA, et al. Sinonasal tract and nasopharyngeal adenoid cystic carcinoma : a clinicopathologic and immunophenotypic study of 86 cases. Head Neck Pathol 2014; 8 : 88–109.

[21] Robbins KT, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Strojan P, Snyderman CH, et al. Contemporary management of sinonasal cancer. Head Neck 2011; 33 : 1352–65.

[22] Snyderman CH, Carrau RL, Kassam AB, Zanation A, Prevedello D, Gardner P, et al. Endoscopic skull base surgery : principles of endonasal oncological surgery. J Surg Oncol 2008; 97 : 658–64.

[23] Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, Naomi R, Ilana R, Abib A, et al. Adenoid cystic carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses : a meta-analysis. J Neurol Surg B Skull Base 2013; 74 : 118–25.

[24] Michel G, Joubert M, Delemazure AS, Espitalier F, Durand N, Malard O. Adenoid cystic carcinoma of the paranasal sinuses : retrospective series and review of the literature. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2013; 130 : 257–62.

[25] de Gabory L, Merza Abdulkhaleq H, Darrouzet V, Bébéar JP, Stoll D. Long-term results of 28 esthesioneuroblastomas managed over 35 years. Head Neck 2011; 33(1) : 82–6.

[26] Hyams V, Batsakis J, Michaels L. Tumors of the upper respiratory tract and ear. Armed Forces Institute of Pathology (Washington, D.C.). 1988.

[27] Malouf GG, Casiraghi O, Deutsch E, Guigay J, Temam S, Bourhis J. Low- and high-grade esthesioneuroblastomas display a distinct natural history and outcome. Eur J Cancer 2013; 49 : 1324–34.

[28] Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma : a meta-analysis and review. Lancet Oncol 2001 ; 2 : 683–90.
[29] Van Gompel JJ, Giannini C, Olsen KD, Moore E, Piccirilli M, Foote RL, et al. Long-term outcome of esthesioneuroblastoma : hyams grade predicts patient survival. J Neurol Surg B Skull Base 2012 ; 73 : 331–6.
[30] Rimmer J, Lund VJ, Beale T, Wei WI, Howard D. Olfactory neuroblastoma : a 35-year experience and suggested follow-up protocol. Laryngoscope 2014 ; 124 : 1542–9.
[31] Modesto A, Blanchard P, Tao YG, Rives M, Janot F, Serrano E, et al. Multimodal treatment and long-term outcome of patients with esthesioneuroblastoma. Oral Oncol 2013 ; 49 : 830–4.
[32] Lund VJ, Howard DJ, Harding L, Wei WI. Management options and survival in malignant melanoma of the sinonasal mucosa. Laryngoscope 1999 ; 109 : 208–11.
[33] Benlyazid A, Thariat J, Temam S, Malard O, Florescu C, Choussy O, et al. Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma : a GETTEC study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010 ; 136 : 1219–25.
[34] Ledderose GJ, Leunig A. Surgical management of recurrent sinonasal mucosal melanoma : endoscopic or transfacial resection. Eur Arch Otorhinolaryngol 2015 ; 272 : 351–6.
[35] Koomen ER, de Vries E, van Kempen LC, van Akkooi ACJ, Guchelaar HJ, Louwman MWJ, et al. Epidemiology of extracutaneous melanoma in the Netherlands. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010 ; 19 : 1453–9.
[36] Gray ST, Herr MW, Sethi RKV, Diercks G, Lee L, Curry W, et al. Treatment outcomes and prognostic factors, including human papillomavirus, for sinonasal undifferentiated carcinoma : A retrospective review. Head Neck. 2014.
[37] Reiersen DA, Pahilan ME, Devaiah AK. Meta-analysis of treatment outcomes for sinonasal undifferentiated carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 2012 ; 147 : 7–14.

Chirurgie mini-invasive en cancérologie de la base du crâne. Apport de la chirurgie sous guidage endoscopique à la prise en charge des cancers naso-sinusiens et du nasopharynx

P. Herman, D. Bresson, S. Froelich, R. Kania, B. Verillaud

Qu'entend-on par cancérologie de la base du crâne ? C'est la stratégie thérapeutique pour les tumeurs envahissant la base du crâne antérieure, donc le toit des fosses nasales et de l'ethmoïde, ainsi que la base du crâne « ventrale », en avant de la fosse cérébrale postérieure.

Les cavités naso-sinusiennes voient se développer des tumeurs hétérogènes aux histologies très diverses. La proximité des orbites et du cerveau va influer sur les choix thérapeutiques pour tenter de minimiser les séquelles. L'exérèse chirurgicale complète représente la pierre angulaire du traitement multimodal de ces tumeurs.

Depuis une vingtaine d'années, le paradigme de la résection chirurgicale des tumeurs a été l'objet d'une véritable révolution, grâce aux progrès des technologies d'imagerie diagnostique et chirurgicale. Le développement des techniques endoscopiques s'est fait naturellement en même temps que les indications de la chirurgie transnasale s'étendaient successivement à la prise en charge des tumeurs bénignes, puis des méningocèles. Les premières publications concernant l'exérèse endoscopique de tumeurs malignes remontent aux années 1990 [1, 2]. Bien sûr, ces avancées furent accueillies par un fond de scepticisme. L'état de l'art ne consiste-t-il pas à réséquer les tumeurs en bloc avec des marges saines ? À l'évidence, de nombreuses séries viennent aujourd'hui battre en brèche ce principe, sous réserve que la tumeur soit réséquée en totalité, et que les marges de résection soient suffisantes. Le bénéfice apporté par les techniques endoscopiques s'est imposé sur la base d'études rétrospectives, observationnelles, avec une telle ampleur qu'il n'est guère envisageable aujourd'hui de randomiser des patients pour subir soit une technique ouverte, soit une technique endoscopique [3]. En termes d'EBM, *evidence-based medicine*, le niveau de preuve est peu satisfaisant, les études nombreuses n'apportent que des éléments de preuve méthodologiquement discutables, de niveaux III ou IV, mais fort convaincants en termes de résultats.

Ceci posé, les résections endoscopiques ont leur limite, et le chirurgien de la base du crâne doit être capable de sélectionner la voie d'abord ouverte ou endoscopique en fonction de l'étendue de la tumeur.

Si, dans le cas du sinus maxillaire, cette exérèse requiert bien souvent l'exérèse de l'infrastructure, donc une maxillectomie classique, dans le cas des tumeurs de la fosse nasale et de l'ethmoïde, l'intervention de référence, dite résection craniofaciale, est désormais supplantée par des techniques endoscopiques permettant de réaliser une craniectomie transnasale combinée à une ethmoïdectomie élargie. Ces techniques endoscopiques semblent dans la plupart des cas permettre

un contrôle au moins égal à celui de la chirurgie externe au prix d'une morbidité réduite. Pour autant, les techniques classiques gardent une place restreinte mais indiscutable.

À la suite du travail de Jankowski [4], les tumeurs hypophysaires - bénignes - sont désormais opérées par voie endoscopique transnasale : le développement de matériels et de techniques d'endoscopie a permis d'envisager le traitement de tumeurs profondes affectant la base du crâne ventrale. Ainsi, les tumeurs du clivus, les chordomes, ou de la jonction pétro-clivale, les chondrosarcomes, sont-elles le plus souvent réséquées en première intention par endoscopie. Pour des raisons de concision, cette partie ne saurait être développée dans cet ouvrage.

Enfin, même s'il ne s'agit pas de tumeurs naso-sinusiennes, on ne saurait passer sous silence l'avancée que représente, aujourd'hui, le développement de la naso-pharyngectomie endoscopique pour le traitement de certaines tumeurs du rhinopharynx.

Tumeurs naso-sinusiennes

Quatre vingt pour cent des tumeurs malignes sont d'origine épithéliale [5]. Les formes les plus fréquentes sont le carcinome épidermoïde (SNSCC), qui se développe essentiellement dans les fosses nasales et les sinus maxillaires, et l'adénocarcinome de type intestinal (ITAC) qui se développe quasi exclusivement dans l'ethmoïde. Le neuroblastome olfactif, ethmoïdal, est plus rare. Le frontal et le sphénoïde sont rarement le siège de tumeurs primitives. Il faut retenir que les tumeurs naso-sinusiennes ont des spécificités étiologiques, épidémiologiques, cliniques, voire génétiques qui les distinguent fondamentalement des autres cancers de la tête et du cou. À l'évidence, leur diversité nécessite une collaboration avec des anatomopathologistes spécialisés.

Il s'agit globalement de tumeurs rares, ce qui explique les difficultés à monter des études à grands effectifs. Les cancers naso-sinusiens représentent sensiblement 5 % des cancers de la tête et du cou, avec une incidence de 1 cas pour 100 000 habitants et par an [6, 7]. L'âge moyen lors du diagnostic est la sixième décade. Bien qu'il existe des disparités épidémiologiques, les SNSCC représentent environ 50 % des tumeurs, les adénocarcinomes de type intestinal environ 13 %, puis viennent les mélanomes muqueux, les neuroblastomes olfactifs, les carcinomes adénoïdes kystiques et enfin les rares cancers indifférenciés (SNUC) [5].

Dans la mesure où l'objet de ce travail est la place de l'endoscopie dans la prise en charge de ces tumeurs malignes, il est hors de propos de traiter ici des cancers du sinus maxillaires qui requièrent une approche externe.

Bilan préthérapeutique

La stratégie chirurgicale va être guidée d'une part par l'anatomopathologie (un lymphome naso-sinusien n'a pas besoin d'être réséqué…) et, d'autre part, par le bilan d'imagerie qui, indépendamment de la recherche d'extensions à distance, réalise une véritable cartographie naso-sinusienne détaillée, qui détermine la pertinence de telle ou telle approche. Ce bilan local repose aujourd'hui sur la combinaison d'un scanner et d'une IRM pour distinguer rétention et tumeur, préciser la base d'insertion tumorale. Sont de plus analysés les rapports de la tumeur avec la fissure ptérygo-palatine et la fosse infratemporale, l'orbite, la base du crâne, la dure-mère, le parenchyme cérébral, l'artère carotide interne, le sinus caverneux. Les tumeurs épithéliales et neuroendocrines sont alors classées en fonction du TNM (voir la classification de l'UICC).

La sélection des patients, en vue d'une chirurgie endoscopique, doit tenir compte de la tumeur (type histologique, extensions), du patient (mais il ne semble pas que la présence de comorbidités doive orienter plus vers la chirurgie externe), du chirurgien (expertise en chirurgie endoscopique - certains ont proposé des stades d'expertise depuis la prise en charge des sinusites jusqu'au traitement des tumeurs malignes en passant par les tumeurs bénignes et les méningocèles), de l'environnement (la collaboration des neurochirurgiens est indispensable dès lors que la tumeur affleure ou envahit la base du crâne), et à la qualité des matériels disponibles. À noter que dès lors que les cancers naso-sinusiens se développent dans des cavités aérées, le volume tumoral peut être sans rapport avec l'importance de la base d'implantation, qui demeure seule l'objet de l'exérèse. Il a ainsi été mis en évidence que les adénocarcinomes de l'ethmoïde sont le plus souvent implantés dans la fente olfactive postérieure [8].

Par ailleurs, il est nécessaire que le diagnostic anatomopathologique soit obtenu avant l'intervention - mais après l'imagerie - pour présenter le cas en réunion de concertation pluridisciplinaire et discuter au mieux de la stratégie thérapeutique et de l'intérêt éventuel d'un traitement néo-adjuvant ou encore des alternatives à la chirurgie.

Quelles sont les limites de la chirurgie endoscopique dans le cas des tumeurs de l'ethmoïde et des fosses nasales ? Autant les années 1990 avaient montré un traitement endoscopique de tumeurs malignes de formes limitées, autant les années 2000 ont vu émerger nombre de travaux rapportant l'exérèse de tumeurs touchant la base du crâne voire envahissant la dure-mère [9–11] avec des résections endoscopiques jouxtant la dure-mère (*Extended Endoscopic Resection* - EER), des résections combinées associant

craniotomie et voie endoscopique (*Cranio-Endoscopic Resection* - CER), et une craniectomie transnasale associée à une résection endoscopique (*Endoscopic Resection with transcranial Craniectomy* - EERTC) (fig. 5.14 et fig. 5.15).

Si les limites de ces abords sont encore discutées, il existe un consensus sur les contre-indications. Un abord endoscopique exclusif est contre-indiqué dans les extensions suivantes : sinus frontal, supraorbitaire, squelette antérieur de la face, sac lacrymal, contenu de l'orbite, plancher des fosses nasales, parenchyme cérébral.

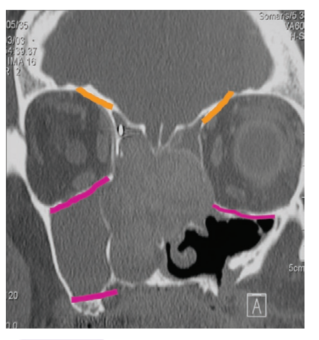
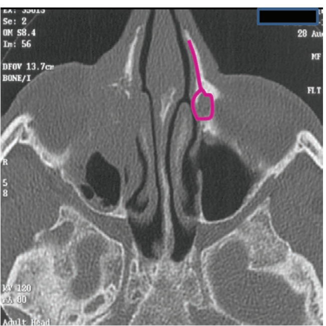



Fig. 5.14.

Contre-indications de l'abord endoscopique exclusif.
En orange, l'extension supraorbitaire qui nécessite une voie sous-frontale de complément (CER). En mauve, les extensions à l'infrastructure, au plancher d'orbite, au sac lacrymal et au squelette antérieur de la face qui nécessitent une voie transfaciale.

Anesthésie et installation

La chirurgie endoscopique est réalisée sous anesthésie générale. Dans la mesure où la technique opératoire est le plus souvent une technique à quatre mains, il importe que la colonne vidéo, la navigation, les autres équipements chirurgicaux et le matériel anesthésique soient disposés de manière à permettre un confort relatif pour les opérateurs.

L'un des buts de l'anesthésie est de permettre des conditions chirurgicales optimales en particulier pour ce qui concerne le saignement. Ainsi, la pression artérielle sera-t-elle aussi basse que possible durant l'intervention, alors que la pression veineuse sera diminuée en plaçant la tête de patient en Trendelenburg inversé, à moins qu'une dissection frontale extensive ne doive avoir lieu.

L'usage de vasoconstricteurs est nécessaire, soit en application locale en préopératoire, soit par injection intramuqueuse en dehors de contre-indications.

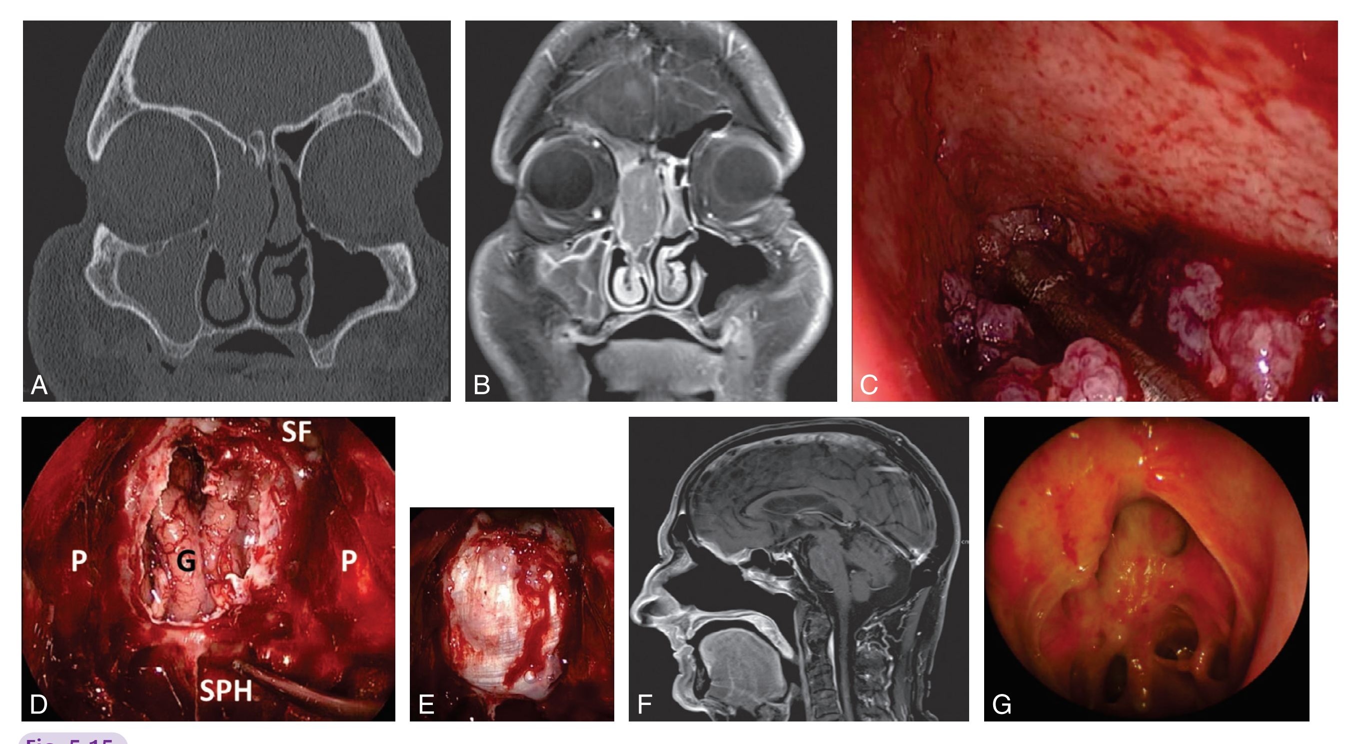


Fig. 5.15.

Iconographie d'un adénocarcinome de type intestinal traité par EERTC.
A et B. La lésion érode la lame criblée sans franchissement dural. C. Le temps d'exposition endoscopique permet de vérifier que, même si elle comble la fosse nasale, la base d'implantation tumorale respecte le nasion. D. Vue de la fosse crânienne antérieure après Draf 3. Les lames papyracées sont visibles latéralement (P), la paroi antérieure du sphénoïde (SPH) a été réséquée et l'on visualise les sinus frontaux (SF) et les gyrus droits (G) et exérèse des lames criblées et de la base de la faux. E. Plastie durale continente (deux couches intracrâniennes). F. IRM de surveillance en coupe sagittale. G. Aspect endoscopique à distance de la radiothérapie.

Par ailleurs, le bénéfice de l'association propofol et remifentanyl a été mis en avant du fait de leur synergie pour abaisser le rythme cardiaque et la pression artérielle (*Total IntraVenous Anesthesia* - TIVA) [12]. Les mesures complémentaires incluent l'analgésie postopératoire et la prévention des vomissements postopératoires, en particulier chez les patients ayant bénéficié d'une plastie durale. L'effet antiémétique intrinsèque du propofol est potentialisé par l'administration de métoclopramide et de dexamethasone [13].

Technique chirurgicale

Le but de la chirurgie est d'obtenir une résection complète avec des marges saines. Le plus souvent, il n'est pas possible d'obtenir une résection en bloc, mais il ne semble pas que cela altère le pronostic [3, 14–16], comme cela a été démontré dans le cas de la chirurgie laryngée [17]. En revanche, il faut identifier les zones d'insertion tumorale, pour réséquer la muqueuse pathologique, mais également l'os sous-jacent voire le tissu mou sous-jacent (dure-mère ou périorbite).

La résection de tumeurs malignes nécessite une technique de résection modulaire basée sur l'évidement tumoral et l'identification des limites. Quand la tumeur respecte la base du crâne, une approche minimale respectant la lame criblée et le toit de l'ethmoïde peut être envisagée. En revanche, quand la tumeur vient au contact de la lame criblée ou de la dure-mère, une résection de l'os de la base du crâne et de la dure-mère adjacente s'impose pour la plupart. Faut-il aborder et réséquer le côté controlatéral ? La réponse est évidente quand la cloison est franchie, mais certains, dont G. Cantu [18], préconisent un geste bilatéral systématique dans le cadre des adénocarcinomes de l'ethmoïde dans la mesure où il s'agit d'une maladie d'exposition avec un risque de dégénérescence de la muqueuse concernant la totalité du labyrinthe ethmoïdal.

Étapes chirurgicales de l'EERTC

En cas de volume tumoral important, l'intervention commence par un évidement intratumoral (*debulking*), pratiqué avec un microdébrideur ou des instruments coupants, sans aborder les points d'insertion de la tumeur. La manipulation de la capsule tumorale permet de préciser l'insertion tumorale et de vérifier qu'elle est à distance du nasion dans le cas d'une tumeur remplissant la fosse nasale.

L'étape suivante dépend de l'étendue de la procédure. En cas de tumeur débordant la ligne médiane, la cloison est réséquée pour permettre une chirurgie à quatre mains et une ethmoïdectomie controlatérale est réalisée, avec exérèse de la lame des cornets.

L'étape suivante consiste à réséquer la muqueuse et le périoste depuis l'auvent nasal jusqu'à la face antérieure du sphénoïde, ce qui concerne la cloison, la fente olfactive, les cornets moyen et supérieur, le carter ethmoïdal voire la lame papyracée. Une incision en U inversé est réalisée en avant de l'insertion du cornet moyen - à distance de la tumeur - et la totalité de l'ethmoïde va ainsi être libéré de l'orbite. En haut, les filets olfactifs sont sectionnés ; en dedans la muqueuse septale est réséquée ; en arrière, l'artère sphéno-palatine est coagulée et sectionnée et la résection se finit en emportant la muqueuse de la face antérieure du sphénoïde le cas échéant jusqu'à la choane. C'est ainsi la quasi-totalité de la tumeur qui est emportée avec l'ensemble muco-périosté. En cas de limite douteuse au voisinage du dos du cornet inférieur, il est possible d'associer une maxillectomie médiale.

Quand la tumeur jouxte ou envahit la base du crâne, la résection (EERTC) emporte la base du crâne, donc l'os, la dure-mère et les bulbes olfactifs (craniectomie transnasale). La réalisation d'un Draf 3, c'est-à-dire la résection des planchers des deux sinus frontaux d'orbite à orbite, permet d'exposer la totalité de la base du crâne. La dure-mère est alors exposée à la fraise à la jonction entre la lame papyracée et le toit de l'ethmoïde. Ce geste expose les artères ethmoïdales antérieures et postérieures qui doivent être sectionnées. Ces ostéotomies longitudinales sont complétées par deux ostéotomies transversales situées l'une en avant du planum sphénoïdal, l'autre en regard de la paroi postérieure du sinus frontal. Parallèlement, un décollement entre l'os et la dure-mère est réalisé sur les berges de ces ostéotomies : il permettra de réaliser la plastie durale.

La résection de la dure-mère et des bulbes olfactifs est précédée de l'exérèse de la crista galli, pour permettre de libérer la pièce opératoire de la faux du cerveau. L'incision durale est idéalement réalisée du côté sain avant de basculer la pièce opératoire vers le bas et le côté controlatéral, ce qui permet alors de compléter la résection avec une vision à la fois extra- et intracrânienne. Des examens extemporanés sont réalisés sur les berges durales.

À ce stade, il existe un large défect dural exposant les lobes frontaux. Il est à noter que le parenchyme cérébral est alors maintenu en place par ses nombreuses attaches leptoméningées, à la différence de ce qui serait observé en cas de voie sous-frontale ou transbasale, d'où sans doute de meilleures conditions de perfusion cérébrales. Vient alors l'étape de la fermeture durale : il faut adopter une technique qui assure une parfaite étanchéité, avec un tissu susceptible de résister à une radiothérapie. Plusieurs techniques ont été décrites : avec des substituts duraux, non disponibles en France, avec de la graisse autologue, ou

encore avec du fascia lata [19]. La première couche dépassant d'environ 1 cm les berges du défect dural est placée en intracrânien intradural, la seconde est placée en intracrânien extradural alors que la troisième vient recouvrir le tout et les parois d'orbite, après que la périorbite a été le cas échéant réséquée.

Dans le cas d'une résection cranio-endoscopique (CER), la voie endoscopique est complétée par un abord externe : voie de Cairn-Unterberger, avec ici une incision suffisamment postérieure pour ménager un lambeau de péricrâne de bonne taille qui renforcera la plastie durale. Après avoir façonné les microplaques d'ostéosynthèse, le volet dépose la paroi antérieure des sinus frontaux ainsi que la partie médiale des rebords orbitaires. Après exérèse de la paroi postérieure des sinus frontaux, la résection durale est réalisée sous contrôle de la vue. Le toit de l'ethmoïde est ensuite transfixié après coagulation des artères ethmoïdales ce qui permet la dépose de la base crâne avec un double contrôle microscopique et endoscopique. Le défect dural est alors réparé par du fascia lata puis renforcé avec le lambeau de péricrâne.

Complications

Une morbidité et une mortalité réduites sont rapportées pour la chirurgie endoscopique avec un taux de complication global de 9 à 11 % [10, 11], à mettre en rapport avec un taux de complications de 33 % et un taux de mortalité de plus de 4 % pour la résection cranio-faciale classique [20]. Le taux de fuite de liquide cérébro-spinal est inférieur à 5 % dans les équipes entraînées. La durée d'hospitalisation et le taux de complications augmentent de la craniectomie transnasale (EERTC) à la craniotomie assistée par l'endoscope (CER) [21]. L'incidence de méningite postopératoire est faible, alors que la chirurgie naso-sinusienne est une chirurgie septique, en particulier dès qu'il existe des rétentions chroniques. Est-ce lié à l'antibioprophylaxie, dont la durée varie de 24 heures à 10 jours suivant les équipes [3] ?

Il est à noter que de nombreux lambeaux pédiculés ont été décrits pour la reconstruction d'une barrière étanche entre les fosses nasales et le compartiment intracrânien, dont le plus utilisé est le lambeau naso-septal [22]. Dans le cas des tumeurs malignes naso-sinusiennes, ce type de lambeau ne peut qu'exceptionnellement être utilisé.

Résultats

Certains avantages de l'abord endoscopique sont évidents : l'approche de la tumeur est immédiate, la récupération du patient est jugée plus rapide, les incisions faciales sont évitées. En termes de résultats oncologiques, l'abord endoscopique semble devoir être préféré à l'abord externe [21].

En dépit de difficultés méthodologiques, une revue des tumeurs malignes naso-sinusiennes retrouve une meilleure survie chez les patients traités par voie endoscopique par rapport aux abords externes… mais il existe un biais d'inclusion évident [23]. Si l'on analyse les deux plus grandes séries [11, 21], une approche endoscopique exclusive a pu être réalisée dans 73 à 78 % des cas, avec une survie spécifique à 5 ans de 82 à 87 %, ce qui est remarquable par rapport aux résultats « historiques » de 57 % [20].

Il faut très certainement stratifier les résultats par type histologique. Dans le cas des adénocarcinomes de type intestinal, on retrouve soit des études mêlant voies externes et endoscopiques [21], soit des voies endoscopiques exclusives. Au biais de sélection près, ces dernières montrent des résultats variables en fonction de la technique utilisée. Une étude multicentrique française retrouve une survie à 5 ans de 62 % et un taux de récidive locale de 18 % [24], alors qu'une série belge plus conservatrice rapporte un taux de récidive de 36 % [25]. Pour ce qui concerne les neuroblastomes olfactifs, la méta-analyse de Devaiah [26] a mis en évidence l'intérêt de l'abord endoscopique. Ce dernier a cependant ses limites [27], alors que l'étude de Malouf [28] souligne la nécessité de distinguer les neuroblastomes de haut grade des autres. Dans cette forme, le pronostic est non seulement local, mais aussi ganglionnaire voire métastatique. Dans le cas des carcinomes épidermoïdes, il existe peu de séries spécifiques. On retrouve la notion de résections endoscopiques parfois satisfaisantes dans des travaux hétérogènes, avec une seule étude spécifique, traitée par voie endoscopique, avec une survie sans maladie de 62 % à 5 ans sous réserve que l'exérèse soit oncologique [29].

Traitement adjuvant : la radiothérapie

Le cadre de ce travail ne permet pas de discuter des chimiothérapies et autres thérapies ciblées. En revanche, il est indispensable d'aborder la radiothérapie dans le cadre des tumeurs malignes naso-sinusiennes. Le traitement de ces tumeurs naso-sinusiennes combine en effet chirurgie et radiothérapie, en dépit de la proximité d'organes critiques. Parallèlement au développement de l'endoscopie, la radiothérapie a fait d'incroyables progrès qui permettent de délivrer de façon homogène des doses élevées dans un volume complexe tout en limitant la morbidité induite, qu'elle soit oculaire [30] ou cérébro-méningée [31]. Sans que l'on puisse prouver que ces nouvelles techniques améliorent le contrôle tumoral, la diminution de la morbidité permet

d'envisager plus sereinement de délivrer les doses ad hoc en fonction des résultats anatomo-pathologiques.

Conclusion

Il existe aujourd'hui un consensus pour reconnaître l'apport de la chirurgie sous guidage endoscopique pour l'exérèse des tumeurs malignes naso-sinusiennes. La réduction de la morbidité péri- et postopératoire fait l'unanimité alors que par ailleurs le résultat oncologique semble au minimum équivalent à celui des voies externes. À tel point qu'il n'est aujourd'hui pas envisageable d'envisager une étude randomisée comparant voies externes et voies endoscopiques. Pour autant, le but ultime demeure quelle que soit la technique employée l'exérèse complète de la tumeur. C'est aussi la raison pour laquelle il demeure toujours des indications de voies combinées (CER) à chaque fois que l'abord endoscopique exclusif serait pris en défaut, comme en particulier dans le cas d'extension durale supra-orbitaire, d'extension au squelette antérieur de la face ou à ses parties molles, ou encore d'extension à l'orbite au-delà de la périorbite.

Nasopharyngectomie

Les tumeurs malignes du rhinopharynx sont essentiellement traitées par chimio- et radiothérapie. Il s'agit, en fonction de l'épidémiologie, soit d'UCNT, soit de SCC. Néanmoins, dans un petit nombre de cas, les traitements classiques sont pris en défaut et se pose la question d'une éventuelle chirurgie de rattrapage.

C'est d'abord Fisch qui a décrit un abord infratemporal pour la chirurgie de rattrapage. Par la suite, d'autres abords ont été décrits, malcommodes : abord transpalatin, *maxillary swing*, approche transmandibulaire transptérygoïdienne. Fee [32] a récemment rapporté une série de 37 cas de chirurgie de rattrapage qui valide la pertinence de cette approche oncologique mais au prix de complications sérieuses dans 54 % des cas. Pour tenter d'éviter ou de diminuer cette morbidité, a émergé le concept d'une chirurgie de rattrapage par voie endoscopique [33, 34]. Le principe est d'obtenir une résection oncologique, puis de recouvrir le site opératoire d'un lambeau vascularisé qui peut être soit le lambeau naso-septal [22], soit un lambeau de fascia temporalis transptérygoïdien [35]. Cette chirurgie de rattrapage semble essentiellement justifiée dans le cas de chirurgie du reliquat pour des tumeurs de petite taille [36]. Elle peut le cas échéant être suivie d'une réirradiation.

Une systématisation de l'exérèse [33] (1-3) a été proposée selon que sont réséquées la seule paroi postérieure, la portion inférieure du sphénoïde ou encore la paroi latérale et la trompe d'Eustache et la fossette de Rosenmuller, au prix d'un abord transptérygoïdien. L'anatomie endoscopique de cette région difficile est exposée dans le travail anatomique de Falcon [37].

Cette chirurgie profonde nécessite un abord transnasal assez large, avec amputation septale postérieure pour permettre une chirurgie à quatre mains. Pour le type 2, une ethmoïdectomie bilatérale postérieure est combinée à une sphénoïdotomie élargie afin de pouvoir réséquer le toit du cavum, i.e. le plancher du sinus sphénoïdal. Dans le type 3, l'optimisation de l'exposition latérale requiert une amputation de la queue du cornet inférieur, une voie transmaxillaire avec exérèse des tissus de la fissure ptérygo-palatine, l'exérèse du massif ptérygoïdien, et l'exérèse de la racine du massif ptérygoïdien qui ménage l'accès au foramen déchiré antérieur. Cette exposition osseuse réalisée, la résection peut emporter toute la paroi latérale du rhinopharynx, la trompe d'Eustache et la fossette de Rosenmuller. L'enjeu essentiel est le respect de l'artère carotide interne parapharyngée. Sous réserve d'une discussion pluridisciplinaire, ces abords du rhinopharynx trouvent leur place essentiellement en chirurgie de rattrapage, mais également pour les rares cas d'adénocarcinome de bas grade du rhinopharynx.

Références

[1] Yuen AP, Fung CF, Hung KN. Endoscopic cranionasal resection of anterior skull base tumor. Am J Otolaryngol 1997 Nov-Dec ; 18(6) : 431–3.

[2] Thaler ER, Kotapka M, Lanza DC, Kennedy DW. Endoscopically assisted anterior cranial skull base resection of sinonasal tumors. Am J Rhinol 1999 Jul-Aug ; 13(4) : 303–10.

[3] Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnuovo P, Beal T, Beham A, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. European Rhinologic Society Advisory Board on Endoscopic Techniques in the Management of Nose, Paranasal Sinus and Skull Base Tumours. Rhinol Suppl 2010 Jun 1 ; 22 : 1–143.

[4] Jankowski R, Auque J, Simon C, Marchal JC, Hepner H, Wayoff M. Endoscopic pituitary tumor surgery. Laryngoscope 1992 Feb ; 102(2) : 198–202.

[5] Turner JH, Reh DD. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer : a historical analysis of population-based data. Head Neck 2012 ; 34 : 877–85.

[6] Ansa B, Goodman M, Ward K, Kono SA, Owonikoko TK, Higgins K, et al. Paranasal sinus squamous cell carcinoma incidence and survival based on Surveillance, Epidemiology, and End Results data, 1973 to 2009. Cancer 2013 ; 119 : 2602–10.

[7] Mensi C, Consonni D, Sieno C, De Matteis S, Riboldi L, Bertazzi PA. Sinonasal cancer and occupational exposure in a population-based registry. In : Int. J. Otolaryngol. 2013. p. 672621.

[8] Jankowski R, Georgel T, Vignaud JM, Hemmaoui B, Toussaint B, Graff P, et al. Endoscopic surgery reveals that woodworkers' adenocarcinomas originate in the olfactory cleft. Rhinology 2007 Dec ; 45(4) : 308–14.

[9] Carrau RL, Kassam AB, Snyderman CH, et al. Endsocopic transnansal anterior skull base resection for the treatment of sinonasal malignancies. Oper Tech Otolaryngol-Head Neck Surg 2006 ; 17 : 102–10.

[10] Nicolai P, Battaglia P, Bignami M, Bolzoni Villaret A, Delù G, Khrais T, et al. Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base : a 10-year experience. Am J Rhinol 2008 May-Jun ; 22(3) : 308–16.

[11] Hanna E, DeMonte F, Ibrahim S, Roberts D, Levine N, Kupferman M. Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy : oncologic results. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2009 Dec ; 135(12) : 1219–24.

[12] Amorocho MR, Sordillo A. Anesthesia for functional endoscopic sinus surgery : a review. Anesthesiol Clin 2010 ; 28(3) : 497–504.

[13] Wallenborn J, Gelbrich G, Bulst D, Behrends K, Wallenborn H, Rohrbach A, et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone : randomised double blind multicentre trial. BMJ 2006 Aug 12 ; 333(7563) : 324.

[14] Wellman BJ, Traynelis VC, McCulloch TM, Funk GF, Menezes AH, Hoffman HT. Midline anterior craniofacial approach for malignancy : results of en bloc versus piecemeal resections. Skull Base Surgery 1999 ; 9(1) : 41–6.

[15] Snyderman CH, Carrau RL, Kassam AB, Zanation A, Prevedello D, Gardner P, et al. Endoscopic skull base surgery : principles of endonasal oncological surgery. Journal of Surgical Oncology 2008 ; 97(8) : 658–64.

[16] Wood JW, Eloy JA, Vivero RJ, Sargi Z, Civantos FJ, Weed DT, et al. Efficacy of transnasal endoscopic resection for malignant anterior skull-base tumors. Int Forum Allergy Rhinol 2012 Nov ; 2(6) : 487–95.

[17] Ambrosch P. The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2007 ; 15 : 82–8.

[18] Cantu G, Solero CL, Mariani L, Vullo SL, Riccio S, Colombo S, et al. Intestinal type adenocarcinoma of the ethmoid sinus in wood and leather workers : a retrospective study of 153 cases. Head Neck 2011 ; 33 : 535–42.

[19] Villaret AB, Yakirevitch A, Bizzoni A, Bosio R, Bignami M, et al. Endoscopic transnasal craniectomy in the management of selected sinonasal malignancies. Am J Rhinol Allergy 2010 Jan-Feb ; 24(1) : 60–5.

[20] Ganly I, Patel SG, Singh B, Kraus DH, Bridger PG, Cantu G, et al. Craniofacial resection for malignant paranasal sinus tumors : Report of an International Collaborative Study. Head Neck 2005 Jul ; 27(7) : 575–84.

[21] Nicolai P, Villaret AB, Bottazzoli M, Rossi E, Valsecchi MG. Otolaryngol Head Neck Surg. Ethmoid adenocarcinoma-from craniofacial to endoscopic resections : a single-institution experience over 25 years 2011 Aug ; 145(2) : 330–7.

[22] Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, Mataza JC, Kassam A, Snyderman CH, et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches : vascular pedicle nasoseptal flap. Laryngoscope 2006 Oct ; 116(10) : 1882–6.

[23] Higgins TS, Thorp B, Rawlings BA, Han JK. Outcome results of endoscopic vs craniofacial resection of sinonasal malignancies : a systematic review and pooled-data analysis. Int Forum Allergy Rhinol 2011 ; 1 : 255–61.

[24] Vergez S, du Mayne MD, Coste A, Gallet P, Jankowski R, Dufour X, et al. Multicenter study to assess endoscopic resection of 159 sinonasal adenocarcinomas. Ann Surg Oncol 2014 Apr ; 21(4) : 1384–90.

[25] Camp S, Van Gerven L, Vander Poorten V, Nuyts S, Hermans R, Hauben E, et al. Long-term follow-up of 123 patients with adenocarcinoma of the sinonasal tract treated with endoscopic resection and postoperative radiation therapy. Head Neck. 2014 Oct 21.

[26] Devaiah AK, Andreoli MT. Treatment of esthesioneuroblastoma : a 16-year meta-analysis of 361 patients. Laryngoscope 2009 Jul ; 119(7) : 1412–6.

[27] Montava M, Verillaud B, Kania R, Sauvaget E, Bresson D, Mancini J, et al. Critical analysis of recurrences of esthesioneuroblastomas : can we prevent them? Eur Arch Otorhinolaryngol 2014 Dec ; 271(12) : 3215–22.

[28] Malouf GG, Casiraghi O, Deutsch E, Guigay J, Temam S, Bourhis J. Low- and high-grade esthesioneuroblastomas display a distinct natural history and outcome. Eur J Cancer 2013 Apr ; 49(6) : 1324–34.

[29] de Almeida JR, Su SY, Koutourousiou M, Vaz Guimaraes Filho F, Fernandez Miranda JC, Wang EW, et al. Endonasal endoscopic surgery for squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities and skull base : Oncologic outcomes based on treatment strategy and tumor etiology. Head Neck. 2014 May 2.

[30] Duprez F, Madani I, Morbée L, Bonte K, Deron P, Domján V, et al. IMRT for sinonasal tumors minimizes severe late ocular toxicity and preserves disease control and survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 May 1 ; 83(1) : 252–9.

[31] Oker N, Lang P, Bresson D, George B, Guichard JP, Wassef M, et al. Radionecrosis of the frontal lobe as a consequence of malignant ethmoid tumor management : incidence, diagnosis, risk factors, prevention and management. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014 Dec ; 271(12) : 3223–32.

[32] Fee Jr. WE, Moir MS, Choi EC, Goffinet D. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal cancer : a 2- to 17-year follow-up. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 Mar ; 128(3) : 280–4.

[33] Castelnuovo P, Dallan I, Bignami M, Battaglia P, Mauri S, Bolzoni Villaret A, et al. Nasopharyngeal endoscopic resection in the management of selected malignancies : ten-year experience. Rhinology 2010 Mar ; 48(1) : 84–9.

[34] Al-Sheibani S, Zanation AM, Carrau RL, Prevedello DM, Prokopakis EP, McLaughlin N, et al. Endoscopic endonasal transpterygoid nasopharyngectomy. Laryngoscope 2011 Oct ; 121(10) : 2081–9.

[35] Fortes FS, Carrau RL, Snyderman CH, Kassam A, Prevedello D, Vescan A, et al. Transpterygoid transposition of a temporoparietal fascia flap : a new method for skull base reconstruction after endoscopic expanded endonasal approaches. Laryngoscope 2007 Jun ; 117(6) : 970–6.

[36] Castelnuovo P, Nicolai P, Turri-Zanoni M, Battaglia P, Bolzoni Villaret A, Gallo S, et al. Endoscopic endonasal nasopharyngectomy in selected cancers. Otolaryngol Head Neck Surg 2013 Sep ; 149(3) : 424–30 doi : 0.1177/0194599813493073, Epub 2013 Jun 13.

[37] Falcon RT, Rivera-Serrano CM, Miranda JF, Prevedello DM, Snyderman CH, Kassam AB, et al. Endoscopic endonasal dissection of the infratemporal fossa : Anatomic relationships and importance of eustachian tube in the endoscopic skull base surgery. Laryngoscope 2011 Jan ; 121(1) : 31–41.

Chimio-radiothérapies

F. Huguet, J. Thariat

Lors des dix dernières années, des progrès majeurs ont été faits dans la prise en charge des cancers des VADS, notamment en ce qui concerne la radiothérapie. Ces progrès reposent sur l'amélioration de la délivrance de l'irradiation et sur la généralisation de l'utilisation des chimio-radiothérapies concomitantes. Les premières associations datent des années 1980. Le but recherché est d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie grâce à des effets additifs, voire supra-additifs (synergie) de l'irradiation et de la chimiothérapie mais aussi d'obtenir une coopération spatiale, c'est-à-dire d'allier l'action locale de la radiothérapie et l'action systémique de la chimiothérapie. Depuis la fin des années 1990 et les résultats de la méta-analyse MACH-NC, le traitement de référence des carcinomes épidermoïdes des VADS localement avancés non opérables est la chimio-radiothérapie concomitante [1]. Le schéma standard comprend une radiothérapie normofractionnée (5 séances de 2 Gy par semaine) associée à une chimiothérapie par cisplatine à la dose de 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines. Ce type d'approche a permis d'améliorer les résultats de la radiothérapie à la fois en termes de contrôle local et de survie au prix cependant d'une majoration de la toxicité.

Quelles sont les modalités optimales de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie ?

Depuis les résultats de la méta-analyse MACH-NC, une monochimiothérapie par cisplatine est le traitement de référence à associer à la radiothérapie [1]. Se pose la question de sa modalité d'administration : à haute dose (100 mg/m^2) toutes les 3 semaines ou à dose modérée (30 à 40 mg/m^2) hebdomadaire ? Aucune étude randomisée n'a comparé directement ces deux schémas. Deux études rétrospectives ont montré un avantage en termes de survie globale en faveur du cisplatine haute dose [2, 3]. Cependant, ces résultats sont à prendre avec précaution du fait des biais potentiels dans la sélection des patients (patients plus âgés dans le groupe cisplatine hebdomadaire). En revanche, le taux de néphrotoxicité était significativement augmenté dans le groupe cisplatine haute dose. Un essai prospectif se met en place au sein de l'Intergroupe ORL pour tester ces deux schémas.

Quelle est la place des inhibiteurs d'EGFR en association avec la radiothérapie ?

Une meilleure connaissance de la biologie tumorale permet de moduler l'efficacité biologique de la radiothérapie en fonction de la cible. EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) est un récepteur transmembranaire surexprimé dans 80 à 100 % des carcinomes épidermoïdes des VADS [4]. De multiples études ont montré une corrélation entre la surexpression d'EGFR et une diminution de la survie [5–7]. De plus, un grand nombre d'études a mis en évidence un lien entre l'expression d'EGFR et la résistance aux radiations ionisantes [8–11]. In vivo, l'inhibition de l'activation d'EGFR par un anticorps monoclonal anti-EGFR, le cetuximab, majore la réponse à l'irradiation de lignées de carcinomes épidermoïdes [12–15]. Cet effet radiosensibilisant a été confirmé par une étude randomisée ayant comparé chez 424 patients présentant un cancer des VADS localement avancé une radiothérapie exclusive à une radiothérapie associée à du cetuximab. Dans le bras cetuximab, la médiane de survie des patients était presque doublée (49 mois versus 29,3 mois, $p = 0{,}02$) [16].

L'adjonction du cetuximab à une chimio-radiothérapie avec cisplatine a d'abord été évaluée dans un essai de phase II puis dans deux essais de phase III, les essais RTOG 0522 et GORTEC 2007-01 [17]. Dans le premier, 891 patients étaient randomisés entre une radiothérapie hyperfractionnée à la dose de 72 Gy en 42 fractions et 6 semaines avec cisplatine haute dose concomitant à J1 et J22 et la même chimio-radiothérapie avec cetuximab hebdomadaire associé [18]. Les taux de survie globale et de survie sans progression à 3 ans étaient identiques dans les deux bras. En revanche, le taux de toxicité aiguë de grade 3–4 était nettement augmenté dans le bras cetuximab. De même, l'essai de phase randomisée II CONCERT-1 a comparé une chimio-radiothérapie à une chimio-radiothérapie avec panitumumab. Les résultats étaient similaires : survie identique et toxicité majorée [19]. Une étude de phase II randomisée évaluant le même schéma en remplaçant le panitunumab par l'erlotinib a obtenu les mêmes résultats [20]. L'essai de phase III GORTEC 2007-01 a comparé une radiothérapie associée

à du cetuximab à une radiothérapie associée à du cetuximab et du cisplatine. Les résultats sont en attente. Il n'est actuellement pas recommandé d'utiliser une radiothérapie associée à du cisplatine et du cetuximab simultanément.

Quel est le schéma optimal en postopératoire ?

L'augmentation de l'efficacité de la radiothérapie grâce à la chimiothérapie concomitante a aussi été observée en postopératoire. En effet, après exérèse chirurgicale, s'il existe des facteurs de risque de rechute (limites envahies, envahissement ganglionnaire avec rupture capsulaire, présence d'emboles vasculaires ou d'engainements périnerveux), une radiothérapie postopératoire est recommandée afin de diminuer le risque de récidive locorégionale. Une chimiothérapie concomitante à base de platine majore son efficacité [21]. L'essai de Bonner et al. n'a pas évalué l'efficacité du cetuximab associé à la radiothérapie dans cette situation. Plusieurs essais de phase II randomisés ont évalué l'intérêt d'un inhibiteur de tyrosine kinase de type gefitinib. Les résultats ne permettent pas de conclure définitivement sur l'impact de l'association radiothérapie-gefitinib en postopératoire [22, 23]. La recherche de facteurs prédictifs est un point essentiel de cette démarche pour améliorer la sélection des patients. Un essai de phase III a comparé une chimio-radiothérapie postopératoire versus le même traitement avec lapatinib concomitant puis lapatinib en entretien pendant un an [24]. Six cent quatre-vingt huit patients présentant des facteurs de risque de rechute (résection de type R1 ou R2, ganglions envahis avec rupture capsulaire) ont été inclus dans cette étude. L'objectif principal était l'amélioration du taux de survie sans maladie. Celui-ci était identique dans les deux bras (HR = 1,1). Il en était de même pour la survie globale (HR = 0,96).

Deux études de phase III évaluant l'efficacité du cetuximab en adjuvant sont en cours. Dans la première (RTOG 0920), des patients présentant un risque modéré de rechute sont randomisés entre une IMRT et une IMRT avec cetuximab concomitant. Dans la deuxième (RTOG 1216), des patients présentant un risque élevé de rechute en postopératoire sont randomisés entre une IMRT avec cisplatine concomitant, une IMRT avec docétaxel et une IMRT avec docétaxel et cetuximab. Dans l'attente des résultats de ces essais, le traitement de référence en adjuvant en présence de facteurs de risque de rechute est la radiothérapie avec une chimiothérapie concomitante à base de platine.

Cisplatine ou cetuximab, lequel choisir ?

En association avec la radiothérapie, cisplatine et cetuximab ont été comparés dans plusieurs études rétrospectives aux résultats contradictoires [25–30]. Deux méta-analyses sur données publiées ont été également réalisées avec des résultats discordants, l'une concluant à l'équivalence des deux traitements et l'autre à la supériorité du cisplatine [31, 32]. Une seule étude de phase III a comparé une chimio-radiothérapie avec 5FU et cisplatine (2 cycles seulement) à une radiothérapie associée à du cetuximab [Ghi MG, ASCO 2013]. Dans cet essai italien, la moitié des patients avait reçu au préalable une chimiothérapie d'induction par TPF. Le taux de survie globale à 2 ans était comparable entre les deux bras (59 % avec chimiothérapie versus 65 % avec cetuximab, HR = 0,98). Les taux de mucite et de radiodermite de grade 3–4 étaient également comparables. Cependant, la méthodologie de cet essai est critiquable rendant ces résultats discutables. Par conséquent, la question du traitement radiosensibilisateur optimal reste posée dans l'attente des résultats d'essais randomisés GORTEC 2007-01, GORTEC 2007-02 et de l'essai de phase III espagnol (TPF puis radiothérapie-cisplatine versus TPF puis radiothérapie-cetuximab).

Dans la situation particulière de la stratégie de préservation laryngée, après chimiothérapie d'induction par TPF, radiothérapie-cisplatine et radiothérapie-cetuximab ont été comparées dans un essai de phase II randomisé (essai TREMPLIN) [33]. Parmi les 156 patients inclus, 85 % ont présenté une réponse après chimiothérapie d'induction et ont été randomisés. L'observance au traitement était meilleure dans le bras cetuximab avec 71 % des patients recevant la totalité du traitement prévu versus 45 % dans le bras cisplatine. Le taux de mucite de grade 3-4 était comparable entre les deux bras (46 % versus 45 %). Le taux de radiodermite de grade 3–4 était plus élevé dans le bras cetuximab (57 % versus 26 %). Le taux de préservation laryngée à 3 mois était similaire dans les deux bras (95 % versus 93 %). À 18 mois, le taux de rechute locale était plus élevé dans le bras cetuximab (14 % versus 8 %), mais tous les patients inclus dans le bras cetuximab ayant eu une rechute locale ont eu une pharyngolaryngectomie totale de rattrapage. La survie globale à 18 mois était identique dans les deux bras (89 % versus 92 %).

Une autre étude intéressante a évalué la place du cetuximab dans le cadre d'une stratégie de préservation laryngée. Dans l'essai de phase II randomisé DELOS-II, 174 patients présentant un cancer du larynx ou de l'hypopharynx de stade III ou IV ont été randomisés entre une chimiothérapie d'induction par TPF ou TPF-cetuximab [34]. Il faut noter que le 5-FU a été supprimé dans les 2 bras après l'inclusion de 64 patients en raison d'une toxicité trop importante (4 décès toxiques dus à des neutropénies fébriles). Les patients étaient évalués précocement, après un cycle, avec 72 % de réponses. Les non-répondeurs avaient une laryngectomie totale. Les répondeurs recevaient 2 cycles supplémentaires avant d'avoir une radiothérapie seule ou une radiothérapie associée à du cetuximab pour ceux en ayant reçu initialement. À 6 mois, le taux de survie avec larynx fonctionnel était supérieur dans le bras avec cetuximab (HR = 0,50). Des résultats à plus long terme sont nécessaires avant de pouvoir éventuellement adopter ce schéma intéressant.

Conclusion et perspectives

La chimio-radiothérapie est le traitement de référence des stades localement avancés non opérables. Une association de radiothérapie et cetuximab est une alternative. Celle-ci paraît particulièrement intéressante chez les patients ayant une tumeur de l'oropharynx liée à HPV. Le cetuximab ne doit pas être associé à une chimio-radiothérapie. Après chimiothérapie d'induction, la molécule optimale à associer à la radiothérapie reste à définir. D'autres thérapies telles que les inhibiteurs de la voie Pi3K-Akt-mTOR sont à l'étude. L'immunothérapie associée à la radiothérapie est une autre voie de recherche prometteuse. Le but dans les années à venir sera de personnaliser le traitement de chaque patient en fonction des caractéristiques tumorales mais aussi de la réponse de la tumeur au traitement, réalisant une radiothérapie adaptative.

Références

[1] Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 2009 ; 92 : 4–14.

[2] Espeli V, Zucca E, Ghielmini M, et al. Weekly and 3-weekly cisplatin concurrent with intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. Oral Oncol 2012 ; 48 : 266–71.

[3] Molin Y, Lavergne E, Pommier P, et al. Radiotherapy potentiation with weekly (q1w) or standard every 3 weeks (q3w) cisplatin chemotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2013 ; 31 : 6056.

[4] Thariat J, Milas L, Ang KK. Integrating radiotherapy with epidermal growth factor receptor antagonists and other molecular therapeutics for the treatment of head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 ; 69 : 974–84.

[5] Formento JL, Francoual M, Ramaioli A, et al. EGF receptor, a prognostic factor in epidermoid cancers of the upper aerodigestive tracts. Bull Cancer 1994 ; 81 : 610–5.

[6] Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. Eur J Cancer 2001 ; 37(Suppl 4) : S9–15.

[7] Ang KK, Berkey BA, Tu X, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. Cancer Res 2002 ; 62 : 7350–6.

[8] Gupta AK, McKenna WG, Weber CN, et al. Local recurrence in head and neck cancer : relationship to radiation resistance and signal transduction. Clin Cancer Res 2002 ; 8 : 885–92.

[9] Liang K, Ang KK, Milas L, Hunter N, Fan Z. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 ; 57 : 246–54.

[10] Lammering G, Valerie K, Lin PS, Hewit TH, Schmidt-Ullrich RK. Radiation-induced activation of a common variant of EGFR confers enhanced radioresistance. Radiother Oncol 2004 ; 72 : 267–73.

[11] Milas L, Fan Z, Andratschke NH, Ang KK. Epidermal growth factor receptor and tumor response to radiation : in vivo preclinical studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 ; 58 : 966–71.

[12] Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. Cancer Res 1999 ; 59 : 1935–40.

[13] Saleh MN, Raisch KP, Stackhouse MA, et al. Combined modality therapy of A431 human epidermoid cancer using anti-EGFr antibody C225 and radiation. Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals 1999 ; 14 : 451–63.

[14] Milas L, Mason K, Hunter N, et al. In vivo enhancement of tumor radioresponse by C225 antiepidermal growth factor receptor antibody. Clin Cancer Res 2000 ; 6 : 701–8.

[15] Nasu S, Ang KK, Fan Z, Milas L. C225 antiepidermal growth factor receptor antibody enhances tumor radiocurability. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 51 : 474–7.

[16] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006 ; 354 : 567–78.

[17] Pfister DG, Su YB, Kraus DH, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer : a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 1072–8.

[18] Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized Phase III Trial of Concurrent Accelerated Radiation Plus Cisplatin With or Without Cetuximab for Stage III to IV Head and Neck Carcinoma : RTOG 0522. J Clin Oncol ; 2014.

[19] Giralt J, Fortin A, Mesia R, et al. A phase II, randomized trial (CONCERT-1) of chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 5502.

[20] Martins RG, Parvathaneni U, Bauman JE, et al. Cisplatin and radiotherapy with or without erlotinib in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2013 ; 31 : 1415–21.
[21] Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1945–52.
[22] Cohen EE, Haraf DJ, Kunnavakkam R, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib added to chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 3336–43.
[23] Thariat J, Bensadoun RJ, Etienne-Grimaldi MC, et al. Contrasted outcomes to gefitinib on tumoral IGF1R expression in head and neck cancer patients receiving postoperative chemoradiation (GORTEC trial 2004-02). Clin Cancer Res 2012 ; 18 : 5123–33.
[24] Harrington KJ, Temam S, D'Cruz A, et al. Final analysis : A randomized, blinded, placebo-controlled phase III study of adjuvant postoperative lapatinib with concurrent chemotherapy and radiation therapy in high-risk patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2014 ; 32 : 6002.
[25] Caudell JJ, Sawrie SM, Spencer SA, et al. Locoregionally advanced head and neck cancer treated with primary radiotherapy : a comparison of the addition of cetuximab or chemotherapy and the impact of protocol treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 ; 71 : 676–81.
[26] Koutcher L, Sherman E, Fury M, et al. Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 ; 81 : 915–22.
[27] Walsh L, Gillham C, Dunne M, et al. Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC). Radiother Oncol 2011 ; 98 : 38–41.
[28] Riaz N, Sherman EJ, Fury M, Lee N. Should cetuximab replace Cisplatin for definitive chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer ? J Clin Oncol 2013 ; 31 : 287–8.
[29] Fayette J, Bonnin N, Ferlay C, et al. Neoadjuvant TPF in locally advanced head and neck cancer can be followed by radiotherapy combined with cisplatin or cetuximab : a study of 157 patients. Anti-cancer drugs 2013 ; 24 : 623–9.
[30] Levy A, Blanchard P, Bellefqih S, et al. Concurrent use of cisplatin or cetuximab with definitive radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinomas. Strahlenther Onkol 2014 ; 190 : 823–31.
[31] Levy AR, Johnston KM, Sambrook J, et al. Indirect comparison of the efficacy of cetuximab and cisplatin in squamous cell carcinoma of the head and neck. Current medical research and opinion 2011 ; 27 : 2253–9.
[32] Barni S, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Cremonesi M, Petrelli F. Cisplatin versus cetuximab plus concomitant radiotherapy in locally advanced head and neck cancer : A meta-analysis of published trials. ASCO Meeting Abstracts 2014 ; 32 : 6014.
[33] Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation : the TREMPLIN randomized phase II study. J Clin Oncol 2013 ; 31 : 853–9.
[34] Dietz A, Flentje M, Hagen R, et al. Induction chemotherapy docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil (TPF), or TP followed by concomitant boost radiotherapy with or without cetuximab for functional organ preservation of resectable laryngeal and hypopharyngeal cancer : First results of the phase II randomized DeLOS-II study. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2014 ; 32 : 6016.

Techniques d'irradiation en ORL

J. Thariat, I. Troussier, F. Huguet

Le pronostic des cancers ORL est d'abord local : la récidive locale est la première cause d'échec, survenant le plus souvent au cours des deux premières années. Dans plus de 60 % des cas, une radiothérapie est nécessaire lors de la prise en charge thérapeutique initiale. Les tumeurs diagnostiquées à un stade précoce sont curables. Pour les formes avancées, la survie sans progression, malgré des progrès indéniables, reste inférieure à 50 % à 3 ans et chez les survivants, la qualité de vie est largement altérée par les complications des traitements. Dans ce contexte, il est essentiel de pouvoir identifier les patients nécessitant une intensification thérapeutique pour obtenir un gain en survie tout en préservant mieux la fonction et en limitant les toxicités, et, a contrario, ceux pour lesquels une intensification du traitement n'est pas souhaitable au regard d'un bon pronostic [1]. Dans ces deux problématiques, l'évolution des techniques d'irradiation apporte des éléments d'amélioration, que nous abordons dans cet article, par son impact sur le contrôle de la maladie et les profils de toxicités et la qualité de vie [2].

Nous discutons la place des nouvelles techniques dans le cadre plus large des traitements multimodaux et notamment les implications sur la radiothérapie des traitements systémiques concomitants (gestion des toxicités, fractionnements) et néoadjuvants (implications pour la définition des volumes cibles). Nous discutons, par ailleurs, l'impact de l'évolution des techniques chirurgicales sur les modalités de radiothérapie (chirurgie endoscopique des sinus amenant à considérer les marges comme microscopiquement envahies et à utiliser une dose d'irradiation adaptée, ganglion sentinelle en contexte de réirradiation, irradiation de lambeaux libres, etc.) [3].

Mécanismes d'action des radiations ionisantes

Les principaux types de rayonnements ionisants utilisés en radiothérapie sont les photons et les électrons. Ils sont produits par des accélérateurs linéaires de particules de haute énergie. Les ions, particules chargées de masse élevée, sont également utilisés. Ils comprennent les protons et les ions carbone qui ont tous deux un avantage physique par rapport aux photons ou aux électrons : ils ont un parcours fini (pic de Bragg) qui leur confère une supériorité en termes de précision et de possibilité de réduire la dose aux tissus sains.

L'irradiation d'une population de cellules produit une cascade d'événements physiques, chimiques, biochimiques puis biologiques qui sont de mieux en mieux compris. Dans la phase physique, les radiations incidentes interagissent avec les atomes en perturbant leurs cortèges électroniques (effet Compton, effet photoélectrique) aboutissant à la formation de micro-dépôts d'énergie. Pendant la phase chimique, les ions interagissent avec le milieu essentiellement composé d'eau et produisent des radicaux libres (radiolyse de l'eau). Ces radicaux sont responsables de la formation d'un grand nombre de lésions dans les différents compartiments cellulaires, dont principalement des lésions de l'ADN : dommages de bases, pontages ADN-protéines et ADN-ADN, cassures simple et double-brin. En réponse aux dommages de l'ADN, la cellule active ses mécanismes de reconnaissance et de réparation qui ont pour but de restaurer l'ADN endommagé. Si la réparation est fidèle, la cellule survivra, sinon elle peut mourir (par mort différée, apoptose ou sénescence) ou se transformer (mutagenèse). En radiothérapie, c'est la mort cellulaire tumorale qui est le but recherché (tout en évitant la mort des cellules normales). Les processus de réparation déficients des tumeurs permettent d'utiliser les radiations ionisantes de façon indirectement sélective, en entraînant la mort des cellules tumorales et le maintien des cellules normales.

Évolution des techniques d'irradiation

La radiothérapie dite classique consiste en une irradiation de géométrie simple, bidimensionnelle, par deux faisceaux latéraux opposés (avec distribution de dose historiquement en « tunnel ») et un faisceau antérieur sus-claviculaire avec adaptation des faisceaux, des particules et de l'énergie utilisés au-delà de 40–45 Gy, dose limitante pour la moelle. Ce terme « classique » s'oppose à des modalités d'irradiation, qui consistent soit en une irradiation tridimensionnelle conformationnelle où le nombre de faisceaux, l'incidence et la géométrie des faisceaux et des caches ont été optimisés pour conformer la dose aux volumes cibles, soit plutôt à une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) ou aux dérivées issues de développements technologiques acquis avec la RCMI (cf. infra). La RCMI utilise généralement 5 à 9 faisceaux coplanaires, chacun décomposable en pixels, recevant chacun une dose modulable grâce au déplacement des caches (lames du collimateur multi lame). En RCMI, la planimétrie (démarche prévisionnelle de l'irradiation) est dite inverse, basée sur la définition de contraintes de dose et de volumes aux volumes cibles tumoraux et organes à risque, par opposition à une démarche « empirique » dans laquelle la connaissance des volumes cibles et l'expérience incitent à disposer des faisceaux (nombre, angulation, contribution en dose) dont on vérifie a posteriori l'adéquation sur la distribution de dose résultante (fig. 5.16).

Une radiothérapie délivrée à intention curative est le plus souvent délivrée en 5 à 6 semaines et demi semaines en postopératoire ou en 7 semaines en exclusif. Chaque séance dure entre 4 et 20 minutes, selon la technique utilisée, incluant un temps de repositionnement avec accessoires de contention permettant un traitement précis (à 3–5 mm). Ces temps peuvent s'allonger à 1 h en cas de radiothérapie stéréotaxique.

L'irradiation est réalisée en ambulatoire dans la majorité des cas. La sélection des volumes à irradier se fait sur la base d'une corrélation anatomo-radio-clinique, qui prend en compte l'histoire de la maladie, c'est-à-dire, par exemple, la probabilité de drainage vers telle ou telle chaîne lymphatique.

La RCMI est-elle obligatoire dans toutes les indications ?

Une RCMI devrait théoriquement être proposée si l'irradiation tumorale est sous-optimale et/ou l'irradiation des tissus sains et organes à risque est plus importante avec une technique tridimensionnelle. Cependant, il est des cas où une technique tridimensionnelle est acceptable au vu des effets attendus (irradiation unilatérale

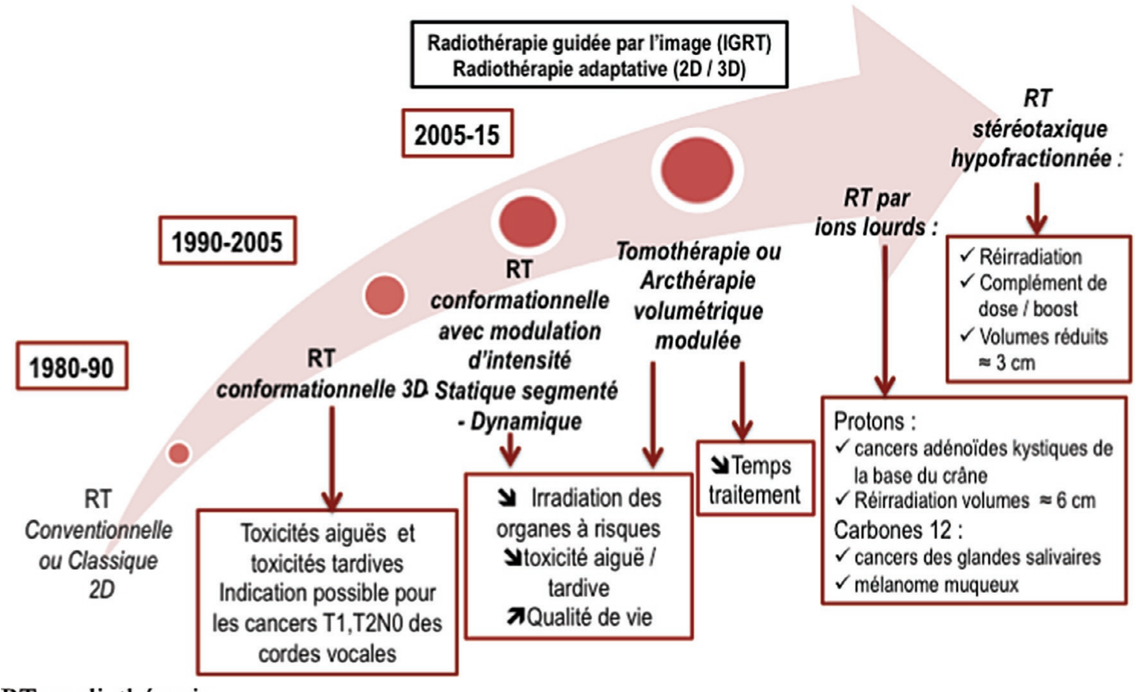


Fig. 5.16.

Évolution des techniques de radiothérapie avec des accélérateurs linéaires.
RT : radiothérapie.

de cancer parotidien, irradiation en boîte de cancer glottique, etc.) et des contraintes et « pièges potentiels » de la RCMI (gradients de dose abruptes ne laissant pas de place aux incertitudes sur les extensions tumorales ou sur le repositionnement).

La mise en œuvre d'une RCMI nécessite un temps de préparation et de vérification de plusieurs heures (temps qui, certes, réduit avec l'expérience). C'est pourquoi elle n'a pu initialement être appliquée à tous les patients. L'intégration dans la planification d'outils d'aide (logiciels de contourage semi-automatique) vise à limiter ces contraintes. Le contrôle ultime de la délinéation reste cependant un acte clinique. Les différents rapports de l'ICRU 50 (1993), 62 (1999), 71 (2004) et 83 (2010) (International Commission Radiation Unit) déterminent les critères de délinéation (ou contourage) des différents volumes d'intérêt en radiothérapie et harmonisent les pratiques en limitant la variabilité inter- voire intra-observateur. La RCMI permet de réaliser une irradiation « sculptant » la dose selon la forme des volumes tumoraux. Sa validation en cancérologie ORL par la Haute Autorité de Santé (HAS) repose sur des données cliniques rétrospectives, des comparaisons dosimétriques et un essai randomisé dont l'objectif principal était un objectif de toxicité à moyen terme (xérostomie) [4].

L'arc-thérapie volumique modulée ou la tomothérapie est-elle à privilégier par rapport à la RCMI ?

L'arc-thérapie dynamique volumétrique (RapidArc® de Varian Medical System ou VMAT® d'Elekta) et la tomothérapie hélicoïdale (TH) (Tomotherapy® Accuray) sont des évolutions de la RCMI. Elles ont globalement montré une amélioration de la distribution de dose dans la tumeur et la dose aux organes à risque par rapport à la RCMI, mais le bénéfice clinique, en dehors du confort lié à une diminution du temps de traitement, n'est pas encore démontré.

Dans la mesure où la technique est disponible et maîtrisée, une arcthérapie peut être préférée à une RCMI pour limiter le temps d'irradiation (pour le patient lui-même et pour prendre en compte le flux de patients).

Si les deux techniques sont disponibles, les choix se font au cas par cas sur des critères tels que la capacité à délivrer toute la dose dans toute la tumeur, l'homogénéité de la dose dans la tumeur, le respect des doses aussi faibles que possible dans les organes à risque, et plus accessoirement sur la possibilité de faire des contrôles journaliers

de l'imagerie tridimensionnelle en cours de radiothérapie en vue d'une radiothérapie adaptative (adaptée aux changements de volumes en cours d'irradiation). Ainsi, par exemple, la présence d'adénopathies volumineuses doit faire vérifier l'absence de modification substantielle des volumes en cours d'irradiation, au risque qu'avec la modification des volumes, la façon dont est déposée la dose soit significativement différente de celle planifiée (risque accru d'échec et/ou de toxicité).

La radiothérapie stéréotaxique a-t-elle les mêmes indications que la RCMI et ses dérivés ?

La radiothérapie stéréotaxique (en conditions stéréotaxiques), d'utilisation croissante, ne se prête pas à de larges volumes d'irradiation prophylactique, par exemple de volumes ganglionnaires de drainage du site primitif tumoral sur un cou cliniquement N0. En effet, elle se distingue de la RCMI par l'utilisation de multiples faisceaux de petite taille non coplanaires qui convergent sur la tumeur. La conjugaison de mini-faisceaux et leurs incidences multiples permettent de créer des gradients de dose très abrupts, assimilés dans le langage courant à un traitement très « précis ». Ainsi, la dose peut diminuer de 10 Gy en 2 ou 3 mm. Ceci implique que la tumeur soit bien limitée, au risque sinon d'un échec tumoral. Cela implique aussi que de larges volumes seront plus efficacement traités par de larges faisceaux.

La radiothérapie stéréotaxique est actuellement utilisée en situation de réirradiation focalisée pour récidive locorégionale ou de complément de dose focalisé (boost) permettant de réaliser une escalade de dose sur un volume cible sélectionné réduit. Cette technique est utilisée en complément de dose dans un volume réduit à la tumeur visible en imagerie pour des cancers du cavum et des protocoles sont en cours, notamment pour des tumeurs de l'oropharynx. L'irradiation stéréotaxique est délivrée de façon hypofractionnée (c'est-à-dire à des doses supérieures à 2,5 Gy par séance d'irradiation) en 1 à 6 séances de l'ordre de 5 Gy ou plus. Les séances durent de 10 à 45 minutes et nécessitent comme les autres modalités d'irradiation la réalisation d'un masque de contention pour les localisations de la tête et du cou.

Le CyberKnife, le Gammaknife, le True beam, le Novalis sont parmi les équipements permettant de réaliser une radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

Quelle est la place actuelle des protons et des ions carbone ?

L'utilisation de protons ou des ions carbone 12 est intéressante pour leurs propriétés physiques. Quand ces particules chargées traversent la matière, le dépôt de la dose se fait brutalement au niveau du pic de Bragg là où les particules ont été freinées. Ceci contraste avec les photons qui, après avoir traversé la tumeur, déposent encore de la dose en arrière de la cible. La dose d'entrée avec les protons et ions carbone n'est pas nulle mais moindre par rapport à celle des photons. Cette supériorité « géométrique » en fait une indication privilégiée lorsque la proximité d'organes à risque empêche la délivrance d'une dose suffisante à la tumeur. Il faut cependant noter que l'optimisation de la balistique (détermination des points d'entrée, angulations, nombre et contribution des faisceaux) peut compenser cette différence physique, et qu'une RCMI en photons peut être équivalente à une protonthérapie simple. Il faut, par ailleurs, noter que la protonthérapie est de plus en plus pratiquée de façon optimisée avec des techniques de dépôt de dose couche par couche. La disponibilité de ces techniques étant encore limitée à deux centres en France, un âge jeune, des organes à risque dont la perte de fonction serait extrêmement délétère sur la qualité de vie (comme cela pourrait être le cas dans certains carcinomes adénoïdes kystiques de la base du crâne). Un avis peut être demandé dans ces cas aux deux centres de référence à Nice ou Orsay.

Les ions carbone 12 sont préférentiellement utilisés pour des tumeurs radiorésistantes comme les carcinomes des glandes salivaires ou les sarcomes inopérables de la base du crâne (programme hospitalier de recherche clinique PHRC en cours avec traitements à Heidelberg ou Pavie). Les mélanomes muqueux de la tête et du cou inopérables seraient également une indication préférentielle mais nécessitent une prise en charge hors France, à mettre en balance avec le taux très élevé d'échec métastatique.

Y a-t-il une technique à privilégier en situation de réirradiation ?

La chirurgie de rattrapage est le traitement de référence des récidives ou seconds primitifs en terrain irradié. Cependant, les récidives locorégionales restent la principale cause de décès après intervention chirurgicale ; la

faisabilité d'une réirradiation adjuvante doit donc être évaluée. Par ailleurs, lorsqu'une résection chirurgicale n'est pas envisageable, une réirradiation à une dose de plus de 60 Gy associée à un traitement systémique peut permettre une rémission chez un petit nombre de patients. Cependant, une réirradiation est associée à un taux significatif de toxicité sévère. Dans les deux situations adjuvante et exclusive, les critères de réirradiation sont actuellement encore assez mal définis (petits volumes de 3–4 cm). De plus, la définition du volume cible à ré-irradier doit tenir compte de l'histoire naturelle des récidives, or les modalités de l'extension et l'absence de corrélation stricte entre l'imagerie et l'extension réelle histologique rendent cette évaluation difficile. La comparaison entre les modalités de réirradiation est difficile parce que la plupart des essais sont des essais mono-institutionnels.

Plusieurs essais de phase II ont montré l'intérêt d'une réirradiation stéréotaxique hypofractionnée avec des médianes de survie à un an de l'ordre de 50 % et une bonne tolérance. La RCMI a longtemps été controversée dans ces situations à cause des doses faibles et intermédiaires qu'elle délivre dans les tissus sains. Plusieurs études sont en cours. Elle serait possiblement plus adaptée que la radiothérapie stéréotaxique en situation adjuvante ou pour des diamètres tumoraux supérieurs à 3 voire 6 cm, mais il est peu probable que des études prospectives répondent jamais à cette question spécifique. Des données préliminaires suggèrent des résultats intéressants en réirradiation par protonthérapie, et notamment pour des volumes jugés trop importants en photonthérapie, et ce en raison de la proximité d'organes à risque critiques et déjà irradiés (tableau 5.7).

Quelle est la place de la curiethérapie dans le traitement des cancers des VADS ?

Les principales indications de curiethérapie des cancers des VADS sont les tumeurs localisées de la cavité buccale, de l'oropharynx et du cavum. La curiethérapie peut être réalisée seule ou être associée soit à une radiothérapie externe, soit à une chirurgie. Elle fait partie des traitements de recours pour les secondes localisations en territoire irradié et les situations périopératoires à risque, mais il doit être apporté une attention toute particulière à la dose aux maxillaires et à la définition des extensions tumorales (notamment en cas d'emboles ou d'engainements périnerveux). Si la curiethérapie de bas débit de dose est la référence, la curiethérapie de débit pulsé par sa maîtrise du débit de dose et de l'optimisation de la distribution de la dose est une technique privilégiée. La curiethérapie de haut débit de dose est une option en évaluation.

Quel est l'impact de l'évolution des techniques chirurgicales sur les modalités d'irradiation dans les cancers ORL ?

La chirurgie conservatrice et mini-invasive des stades précoces a un impact potentiel sur les modalités d'irradiation. Ainsi, aussi bien pour la chirurgie transorale au laser CO_2 des tumeurs glottiques, la chirurgie transorale robotisée de

Tableau 5.7. Techniques de radiothérapie à privilégier selon l'indication (score 0 à 3+ à privilégier au maximum).

	RCMI	Stéréotaxie	Protons	Ions carbones
Majorité des indications des cancers ORL	+++	–	–	–
Boost ou complément de dose	+++	+++	–	–
Récidives tumorales (réirradiation focale ≈ 3 cm)	++	+++	–	–
Tumeur bénigne intracrânienne	++	+++	–	–
Récidives tumorales (réirradiations > 6 cm)	++	–	+++	–
Tumeurs de la base du crâne	+	+	+++	–
Carcinomes adénoïdes kystiques	+	–	+++	–
Cancers des glandes salivaires radiorésistantes	+	–	++	+++
Sarcomes de la base du cou	+	–	++	+++

l'oropharynx, que la chirurgie des sinus par voie endoscopique, la définition des marges peut être complexe et avoir d'importantes implications en termes de volumes et de doses d'irradiation. En effet, les risques de la chirurgie mini-invasive sont de diminuer la qualité des marges de résection et de dégrader le contrôle local, de limiter les possibilités d'orientation de la pièce et de reconstitution spatiale des zones en résection incomplète ou proche. Les techniques de sécurisation des marges d'exérèse (examen peropératoire des marges au microscope opératoire, analyse histologique peropératoire (extemporanée), analyse histologique classique postopératoire, analyse immunohistochimique postopératoire, endoscopie de contrôle systématique, imagerie microscopique peropératoire et imagerie optique) ne sont pas actuellement suffisamment fiables pour pallier le problème de la qualification précise des marges. En pratique, en cas de marges incertaines, la dose est généralement de 64-66 Gy au lieu des 50–56 Gy prescrits en cas de marges saines, ce qui a des implications en termes de toxicité. Il est donc indispensable que le chirurgien puisse localiser précisément les sites de marges douteuses ou positives, si le compte rendu histologique est en défaut compte tenu de la nature de la chirurgie réalisée (fragmentée et/ou sections cautérisées).

Quel est l'impact de l'évolution des techniques d'irradiation dans les cancers ORL associés au papillomavirus (HPV) ?

L'incidence croissante des cancers ORL liés à l'HPV est un problème de santé publique. Les cancers associés à HPV peuvent survenir à tout âge et chez les deux sexes. Ils sont plus volontiers observés chez des sujets sans les facteurs de risque tabagiques habituels et ont un meilleur pronostic avec une meilleure chimio- et radiosensibilité [5]. L'enjeu pour ces cancers HPV+ radiosensibles de meilleur pronostic chez des patients en meilleur état général est d'améliorer la qualité de vie à long terme à contrôle tumoral au moins équivalent. Ceci nécessite de mettre en œuvre des techniques de radiothérapie optimisées, telles qu'évoquées ci-dessus. Dans ce contexte, la place de la protonthérapie est évaluée afin de limiter les volumes irradiés à doses intermédiaires dans le but de diminuer les toxicités.

Quel est l'impact de l'évolution des techniques d'irradiation dans les cancers des VADS des personnes âgées ?

Avec le vieillissement de la population et le problème croissant que pose la prise en charge des cancers chez les sujets âgés, il a été mis en évidence que cette population, sous réserve de critères de sélection adaptés au cas par cas, pouvait également bénéficier d'un traitement maximaliste adapté du cancer. Un bilan oncogériatrique spécialisé est recommandé chez les patients de plus 75 ans pour sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement optimal ou au contraire nécessitant une adaptation. Il est important de noter que la RCMI a été validée sur un objectif principal de diminution de la toxicité avec comme critère le taux de xérostomie à 18 mois. Chez les personnes âgées, l'irradiation de la cavité buccale et de l'oropharynx risque d'entraîner une détérioration rapide de l'état nutritionnel, qui peut altérer l'état général et induire une perte d'autonomie. Ceci doit être pris en compte dans le choix de la technique d'irradiation.

Quel est l'impact de l'évolution des techniques d'irradiation sur les cancers ORL rares ?

L'irradiation d'un cancer ORL rare doit prendre en compte un certain nombre de spécificités liées à l'histologie, à la localisation anatomique de la tumeur et au terrain. En effet, le terrain des patients présentant un cancer ORL rare est différent de celui des cancers ORL les plus fréquents très souvent liés au tabac et à l'alcool. Les cancers ORL rares sont plus fréquemment « radiorésistants », impliquant que des techniques d'irradiation spécialisées peuvent être nécessaires. Ces cancers ORL rares surviennent plus volontiers chez des sujets jeunes, ce qui pose le problème des cancers radio-induits et du terrain génétique prédisposant au cancer et au cancer radio-induit (à l'exemple des tumeurs malignes de la gaine de nerfs périphériques survenant sur neurofibromatose) ; cet élément pouvant faire pencher en faveur d'une technique d'irradiation optimisée qui limite la dispersion des doses faibles à intermédiaires. Une discussion au cas par cas est alors indispensable entre les divers

spécialistes impliqués dans la prise en charge. Le Réseau d'expertise Français des cancers ORL rares (REFCOR) permet de discuter du choix d'un programme thérapeutique adapté, et des lieux où chacun de ces traitements pourront être réalisés, avec des équipes compétentes et un accès à certains traitements complexes [6]. L'approche thérapeutique que suit le radiothérapeute intègre donc ces notions essentielles d'efficacité et de personnalisation du plan de traitement. Elle intègre aussi une notion d'accessibilité à des techniques d'irradiation de pointe (protons, ions carbones) ou à des techniques modernes/optimisées de radiothérapie (RCMI et dérivées).

Conclusion

L'amélioration des techniques d'irradiation permet d'améliorer le contrôle de la maladie locorégionale et de mieux préserver la qualité de vie. Chaque technique présente des avantages et inconvénients qu'il convient de connaître pour choisir le traitement le mieux adapté à chaque patient. Le choix sera basé sur un compromis prenant en compte la localisation tumorale, la proximité des organes à risque, la radiosensibilité tumorale prévisible, le coût et la disponibilité de la technique optimale ainsi que le confort et les souhaits du patient.

Références

[1] Thariat J, Jegoux F, Pointreau Y, et al. Advances in head and neck cancers on behalf of the French Intergroup ORL and GORTEC. Bull Cancer 2013; 100 : 983–97.
[2] Thariat J, Hannoun-Levi JM, Sun Myint A, Vuong T, Gerard JP. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. Nature reviews 2013; 10 : 52–60.
[3] Vergez S, Jegoux F, Dolivet G, Moriniere S. Quality assurance in head and neck surgical oncology. Bull Cancer 2014; 101 : 496–504.
[4] Nutting cm, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT) : a phase 3 multicentre randomised controlled trial. The lancet oncology 2011; 12 : 127–36.
[5] Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010; 363 : 24–35.
[6] Baujat B, Thariat J, Baglin AC, et al. Rare tumors of the head and neck; on behalf of the REFCOR, the French Network of rare head and neck tumors. Bull Cancer 2014; 101 : 411–23.

Thérapies ciblées : principes, aspects biologiques, objectifs et place en cancérologie ORL

F. Mouawad, S. Meignan

Définition d'une thérapie ciblée

Toute molécule protéique, glucidique ou lipidique dont la nature ou le profil d'expression est propre à une cellule tumorale constitue une cible thérapeutique potentielle. Les thérapies ciblant ces acteurs cellulaires, dites « thérapies ciblées », vont induire des processus de mort cellulaire ou d'inhibition de la croissance au sein du pool cellulaire tumoral. L'intérêt de ces médicaments est de présenter moins d'effets néfastes sur les cellules saines et, de ce fait, engendrer moins d'effets indésirables que les chimiothérapies antitumorales classiques.

En cancérologie des voies aéro-digestives supérieures (VADS), la seule thérapie ciblée ayant obtenu l'AMM est le cetuximab ou Erbitux®. Il s'agit d'un anticorps monoclonal bloquant directement le récepteur de l'EGFR. Les effets indésirables provoqués par cette molécule sont surtout marqués par le rash cutané (50 % des cas) et l'hypomagnésémie. L'indication de cette thérapie en oncologie ORL concerne les carcinomes épidermoïdes localement avancés en association avec la radiothérapie, mais également en mono-chimiothérapie en seconde ligne chez les patients en récidive ou en situation métastatique et pour lesquels la chimiothérapie de première ligne a échoué. En association

avec la radiothérapie, le cetuximab a permis l'amélioration de la survie globale de façon significative chez les patients présentant un cancer localement avancé par rapport à la radiothérapie seule (49 mois versus 29,3 mois) [1, 2]. Dans l'étude TREMPLIN, le profil de compliance du cetuximab s'avère meilleur après chimiothérapie d'induction à visée de préservation laryngée, que l'association radiothérapie/cisplatine [3].

Devant l'émergence de différentes modalités de résistances à cette molécule, telles que le variant III d'EGFR (vIII), l'hyperactivation du récepteur indépendante du ligand et/ou l'implication d'autres membres de la famille HER, de nouvelles cibles sont actuellement à l'étude [4].

Thérapies ciblées en développement en ORL

Ces thérapies en évaluation clinique, concernent les inhibiteurs d'EGFR, directs ou via l'inhibition de l'activité tyrosine kinase (ATK), mais également les inhibiteurs de VEGFR, les inhibiteurs de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR et les inhibiteurs du proto-oncogène MET et de l'IGF-1R (fig. 5.17) [5]. Ces essais cliniques concernent tous des patients en situation de récidive locorégionale ou métastatique.

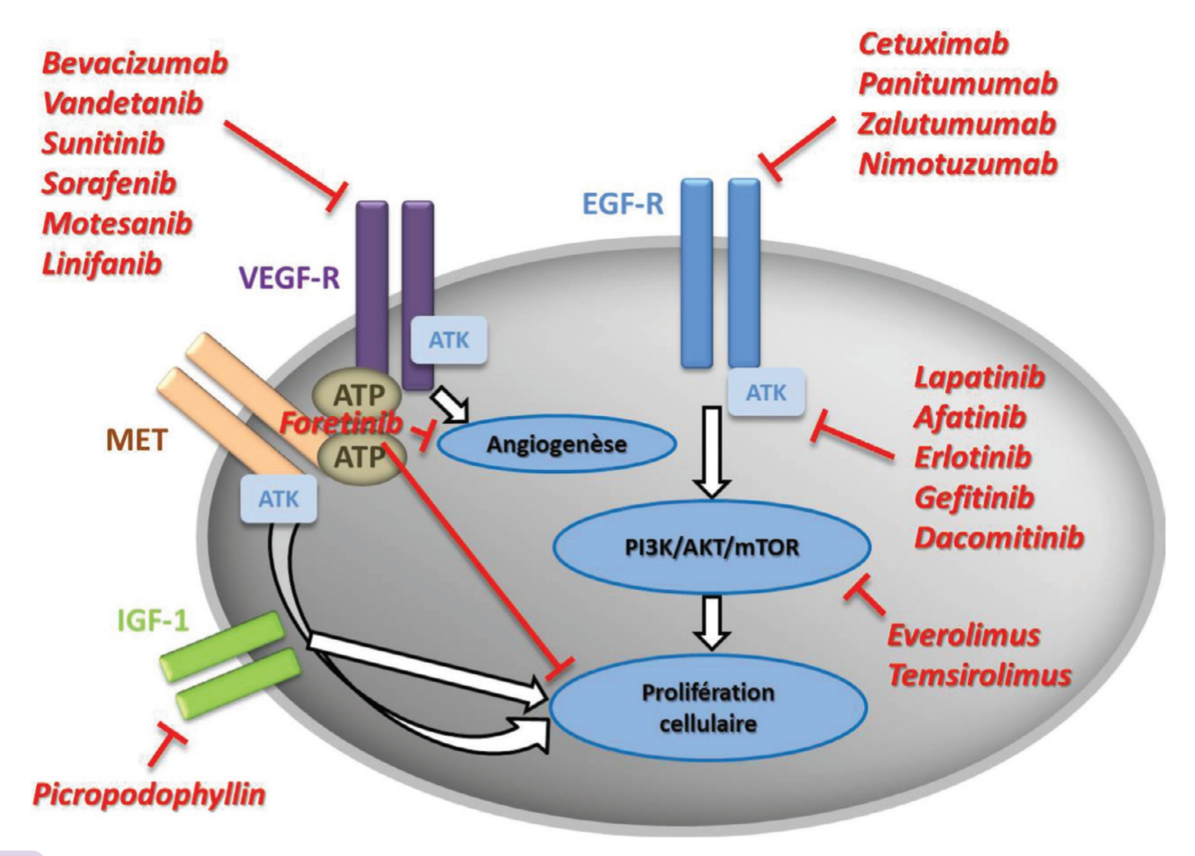


Fig. 5.17.

Mécanismes d'action des biothérapies en développement dans les cancers des VADS.
Le cetuximab, le panitumumab, le zalutumumab et le nimotuzumab sont des inhibiteurs directs du récepteur EGF. Le lapatinib, l'afatinib, l'erlotinib, le gefitinib et le dacomitinib sont des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase (ATK) du récepteur EGF. Le bevacizumab, le vandetanib, le sunitinib, le sorafenib, le motesanib, le linifanib sont des inhibiteurs de l'angiogenèse via l'inhibition des récepteurs de type VEGF-R. L'évérolimus et le temsirolimus sont des inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/mTOR. Le foretinib est un inhibiteur de l'angiogenèse et de la croissance cellulaire via sa fixation à la sous-unité ATP des récepteurs VEGF et MET. La picropodophylline est un inhibiteur du récepteur IGF-1.

Anticorps anti-EGFR (tableau 5.8)

Les inhibiteurs directs d'EGFR ciblent le domaine extracellulaire du récepteur, bloquent donc la liaison du ligand et en conséquence la dimérisation du récepteur, inhibant ainsi la transduction du signal de prolifération et de survie cellulaire [6]. Il a également été démontré que ce type d'inhibiteur activait la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et favorisait donc la réponse immunitaire (fig. 5.17) [6].

Tableau 5.8. Anticorps monoclonaux et inhibiteurs de tyrosine kinase en essais cliniques en cancérologie des VADS.

N° de l'essai	Stade	Cible(s)	Phase	Protocole	État	Nombre de patients	Résultats
Anticorps monoclonaux							
NCT00004227	Localement avancé	EGFR	Approuvé	Radiothérapie + **cetuximab** vs radiothérapie seule	Fermé	211 vs 213	SG = 49 mois vs 29,3 mois
NCT00169247	Préservation laryngée	EGFR	II	Radiothérapie + cisplatine vs radiothérapie + **cetuximab** après chimiothérapie d'induction	Fermé	60 vs 56	Meilleure compliance au traitement dans le bras cetuximab
NCT00756444	R/M	EGFR	II	Cisplatine + 5FU + Panitumumab vs cisplatine + 5FU	Fermé	33 vs 34	Pas de bénéfice SG
NCT00382031	Non curable	EGFR	III	**Zalutumumab** + soins de support vs soins de support	Fermé	191 vs 95	Amélioration de la survie sans progression non significative
NCT00910117	Localement avancé	EGFR	IIb	**Nimotuzumab** + radio ± chimiothérapie	Fermé	40	Amélioration de la survie globale non significative
Inhibiteurs de tyrosine kinase							
NCT00371566	Localement avancé	EGFR et HER2	II	**Lapatinib** (réversible) vs placebo + radio-chimiothérapie	Fermé	65 vs 31	Pas de bénéfice
NCT00514943	R/M	EGFR, HER2 et HER4	II	**Afatinib** (irréversible) *et* cetuximab	Fermé	68	Pas de bénéfice
NCT00410826	Localement avancé	EGFR	II	**Erlotinib** (réversible) + cisplatine + radiothérapie vs cisplatine + radiothérapie	Fermé	95 vs 96	Pas de bénéfice
NCT00088907	R/M	EGFR	III	**Gefitinib** (réversible) + docetaxel vs docetaxel	Fermé	330 au total	Pas de bénéfice
NCT01449201	R/M	EGFR, HER2 et HER4	II	**Dacomitinib** (irréversible)	Fermé	49	Taux de réponse supplémentaire de 11 % par rapport au cisplatine

R/M : récidivant/métastatique.

Le cetuximab est le premier et le seul anticorps à avoir obtenu l'AMM en ORL mais un certain nombre de mécanismes de résistance à cette molécule sont maintenant bien connus. En conséquence, de nouvelles thérapies développées, possédant une meilleure demi-vie, ont été testées en clinique.

Dans l'étude SPECTRUM, le panitumumab, anticorps monoclonal anti-EGFR, n'a pas démontré, en association avec le cisplatine et le 5FU, d'amélioration de la survie globale mais a toutefois permis d'améliorer la survie sans progression et la réponse objective tumorale. Outre les mêmes effets secondaires que le cetuximab, le panitumumab provoque asthénie, diarrhées et nausées [7]. Le zalutumumab ou le nimotuzumab, anticorps monoclonaux anti-EGFR, ont montré une amélioration de la survie sans progression pour le zalutumumab, et de la survie globale pour le nimotuzumab en association à la radio-chimiothérapie. Le bénéfice du zalutumumab est significativement plus élevé que les soins de support seuls dans un essai clinique en phase III et l'effet secondaire principal reste le rash cutané [8, 9]. Le nimotuzumab montre un profil de toxicité comparable aux inhibiteurs d'EGFR tel que les effets cutanés mais également l'asthénie, l'hyperthermie, les nausées et vomissements ainsi que des pics hypertensifs. Cependant, des mécanismes de résistance identiques à ceux atteignant le cetuximab ont été mis en évidence [5].

Inhibiteurs de l'ATK ou TKI (tableau 5.8)

Les TKI se lient au domaine intracellulaire des récepteurs à l'EGF et rentrent en compétition avec la sous-unité de liaison à l'ATP. La conséquence en est une inhibition de la phosphorylation et de la cascade de signalisation cellulaire (fig. 5.17).

Les premières molécules développées en ce sens, gefitinib et erlotinib, n'ont pas montré de résultats intéressants en cancérologie ORL par rapport à une radio-chimiothérapie classique. D'autres molécules plus prometteuses sont en développement, il s'agit d'inhibiteurs multikinases, ciblant non seulement EGFR mais également HER2 et HER4, et se liant de façon irréversible à la sous-unité de liaison à l'ATP. Ce mode de liaison permet d'éviter l'échappement thérapeutique lié à l'hétéro-dimérisation d'EGFR. Ces deux molécules présentent un profil de toxicité comparable avec des réactions cutanées acnéiformes mais également de façon plus mineure, diarrhées, vomissements, anorexie, mucite, conjonctivite et élévation des enzymes hépatiques [10, 11].

Le lapatinib est un TKI avec une spécificité vis-à-vis d'EGFR et de HER2 [12]. Utilisée seule, cette molécule n'apporte pas de bénéfice, mais en association à la radiothérapie, les résultats apparaissent plus intéressants [13]. L'afatinib et le dacomitinib sont des TKI oraux à liaison irréversible aux récepteurs EGF, HER2 et HER4 avec la particularité pour le dacomitinib de cibler un variant d'EGFR impliqué dans la résistance au cetuximab le variant III [14]. Cette molécule montre en première ligne et en phase II, une activité antitumorale intéressante avec un taux de réponse objectif de 11 % et peu d'effets secondaires [15, 16].

Les avantages principaux de ces molécules résident dans leur administration orale, ne nécessitant donc pas d'hospitalisation, et leur irréversibilité. En effet, leur action est prolongée dans le temps et moins de prises orales sont nécessaires, avec par conséquent une meilleure compliance des patients. Les effets toxiques principaux du lapatinib sont gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales et nausées) mais également au plan général avec l'asthénie et au niveau cutané avec le rash, il est enfin décrit un allongement du segment QT. Les effets secondaires de l'apatinib sont marqués, en plus des effets décrits précédemment, par la survenue de mucites, d'épistaxis, de prurit, de perte d'appétit et de paronychies. Le dacomitinib présente une toxicité abdominale (diarrhées), cutanée (rash acnéiforme), muqueuse (mucite) et générale (asthénie) [13, 15–16]. Leur mode d'inhibition multikinase permet d'annihiler l'activation persistante d'EGFR à l'origine de certaines résistances au cetuximab.

Inhibiteurs de VEGF et de son récepteur (tableau 5.9)

L'angiogenèse tumorale est un marqueur des cancers avancés et favorise l'invasion tumorale ainsi que le développement de métastases. Environ 90 % des cancers des VADS expriment des facteurs angiogéniques tels que le VEGF. Une des explications de cette forte expression réside dans la croissance tumorale rapide des tumeurs. En effet, celle-ci provoque une hypoxie tumorale à l'origine d'une synthèse de facteurs de survie cellulaire comme HIF-1a et le VEGF, donnant ainsi lieu à une prolifération tumorale, une angiogenèse et une augmentation de la radiorésistance (fig. 5.17) [17].

Les thérapies anti-angiogéniques seules n'ont à ce jour pas démontré d'efficacité in vitro ou in vivo dans des modèles précliniques. L'association de ces molécules avec la radiothérapie apparaît plus intéressante en provoquant une apoptose des cellules endothéliales et des

Tableau 5.9. Inhibiteurs de VEGF-R en cancérologie des VADS.

N° de l'essai	Stade	Cible(s)	Phase	Protocole	État	Nombre de patients	Résultats
NCT00409565 **NCT00023959**	R/M Avancé localement	VEGF-A	II II	**Bevacizumab** + cetuximab **Bevacizumab** + 5FU + hydroxyurée + radiothérapie	Fermé Interrompu	48 39	SG = 7,5 mois Progression locorégionale
NCT00720083	Avancé localement	VEGFR-2 EGFR	II	**Vandetanib** + irradiation + cisplatine vs cisplatine + radiothérapie	Fermé	34	Pas de bénéfice
NCT00387335	R/M	VEGFR-1-2-3 PDGFR-α et β Kit fms like tyrosine kinase 33	II	**Sunitinib** en monothérapie	Fermé	22	Pas de bénéfice
NCT00096512	R/M	B-raf et C-raf VEGFR-2 et 3 PDGFR Flt-3 c-kit	II	**Sorafenib** en monothérapie	Fermé	40	Effet stabilisateur SG = 4,2 mois
Pas d'essai	Préclinique	VEGFR-1-2-3 PDGFR Kit	Préclinique	**Motesanib**	-	0	Induction de l'apoptose
Pas d'essai	Préclinique	VEGFR PDGFR	Préclinique	**Linifanib**	-	0	Induction de l'apoptose

R/M : récidivant/métastatique.

cellules tumorales, et en augmentant les espèces réactives de l'oxygène elle-même responsables de dommages au niveau de l'ADN [18]. La toxicité non négligeable de ces thérapies anti-angiogéniques est marquée par des cas d'hypertension.

Le bevacizumab (Avastin®), un anticorps monoclonal recombinant anti-VEGF-A, a été testé en phase II clinique en combinaison avec le cetuximab dans les maladies récidivantes ou métastatiques. Cette association apparaissait bien tolérée et la survie globale était de 7,5 mois [18]. Une étude récente de phase II combinant le bevacizumab avec le 5-FU et l'hydroxyurée a montré un taux de survie à 2 ans de 68 % mais ce travail a été interrompu en raison d'un taux de progression locorégionale inattendu [19]. La toxicité du bevacizumab est marquée par des épisodes hémorragiques, hypertensifs, des perforations digestives, des fasciites nécrosantes mais également des perforations septales et des microangiopathies thrombotiques rénales.

Le vandetanib (ZD6474, Zactima®) est un nouvel inhibiteur oral de l'activité tyrosine kinase de VEGFR-2, d'EGFR ainsi que de la voie de signalisation PI3/AKT. Son activité anti-angiogénique est majorée par l'irradiation. Il favorise l'apoptose et diminue la densification microvasculaire in vivo. Un essai clinique randomisé de phase II associant cisplatine et irradiation avec ou sans vandetanib n'a pas montré de bénéfice dans les stades III/IV. Les effets secondaires principaux observés sont abdominaux (douleurs et diarrhées), cutanés (rash), l'allongement de l'intervalle QT, asthénie, céphalées et hypertension [20].

Le sunitinib est une nouvelle petite molécule inhibitrice de RTK mais dont les cibles sont multiples. En effet, elle inhibe les mécanismes de prolifération tumorale et d'angiogenèse impliquant VEGFR-1, 2 et 3, PDGFR-a et ß, Kit et fms-like tyrosine kinase 33. En phase II clinique, l'efficacité du sunitinib en monothérapie a été testée, les résultats n'ont cependant pas été satisfaisants [21]. Une association

avec l'irradiation en IMRT en mode hypofractionné chez 25 patients, dont 4 avec cancer des VADS, a démontré à 18 mois une survie sans progression de 56 % et un taux de survie globale de 71 %. Les effets secondaires principaux rapportés sont l'asthénie, la diarrhée, les nausées, l'anorexie, l'hypertension, les réactions cutanées et les mucites [22].

Le sorafenib, un inhibiteur oral de B-Raf, C-Raf, VEGFR-2 et 3, PDGFR, flt-3 et c-kit, a démontré un effet stabilisateur et une réponse partielle en monothérapie, avec un taux médian de progression et de survie globale respectivement de 1,8 mois et 4,2 mois mais avec une toxicité non négligeable (hémorragie, leuco-neutropénie, anémie, thrombocytopénie, anomalies ioniques, ischémie). Les effets sur la croissance tumorale et l'angiogenèse apparaissent plus intéressants en association à la radio-chimiothérapie in vitro et in vivo dans des modèles précliniques [23, 24].

Le motesanib est un puissant inhibiteur de VEGFR-1, 2 et 3, PDGFR et le récepteur Kit. Dans des études précliniques, il montre une augmentation significative de l'hypoxie tumorale, et majore, combiné à l'irradiation, l'effet de mort cellulaire induit par celle-ci. Cet effet d'induction de l'hypoxie tumorale a été mis en évidence in vivo, il est associé à une augmentation de la nécrose tumorale. Les auteurs proposent l'hypothèse du remodelage du microenvironnement tumoral et insistent sur la nécessité d'une association d'un anti-angiogénique à l'irradiation, dans cet ordre chronologique lors d'une séquence thérapeutique [17].

Le linifanib (ABT-869) est un nouvel inhibiteur des récepteurs tyrosine kinase des familles VEGF et PDGF en jouant le rôle d'agoniste de l'ATP. De même que pour les autres thérapies, son action sur l'inhibition de la croissance tumorale et l'induction de l'apoptose sont majorées par l'association à la radiothérapie [18].

Inhibiteurs de PI3K/AKT/mTOR (tableau 5.10)

La voie de signalisation cellulaire PI3K/AKT/mTOR est impliquée dans la prolifération cellulaire. Il s'agit également d'une voie auto-activée dans le processus de résistance aux inhibiteurs d'EGFR (fig. 5.17).

Deux molécules inhibitrices de cette voie de signalisation sont actuellement utilisées dans le cadre d'études cliniques dans les cancers des VADS, l'évérolimus et le temsirolimus. Certaines études ont néanmoins été stoppées précocement en raison d'une toxicité des produits (dyslipidémie sévère, asthénie profonde, rash cutané sévère, mucite (grade 4) et toxicité hématologique) et/ou de l'absence d'efficacité. Par ailleurs, des marqueurs tumoraux ont été mis en évidence pouvant prédire une efficacité de ces inhibiteurs, il s'agit de mutations de la PIK3CA, de la surexpression de PTEN et de l'élévation du taux plasmatique de VEGF et de l'INF-gamma [25].

Inhibiteurs de MET et IGF-1R

Le récepteur MET (*Mesenchymal Epithelial Transition*) et son unique ligand HGF (*Hepatocyte Growth Factor*) sont fortement surexprimés dans plus de 80 % des carcinomes épidermoïdes des VADS. L'activation de MET par HGF stimule la prolifération cellulaire, la survie et la migration cellulaire, favorisant ainsi les métastases [26].

Le foretinib (GSK 1363089) est une petite molécule délivrée par voie orale. Il s'agit d'un inhibiteur multikinase de MET et de VEGFR-2. Il agirait en se fixant à la sous-unité de liaison de l'ATP de MET et de VEGFR-2. Ainsi, il réduirait la prolifération tumorale et les métastases à travers l'inhibition de MET et diminuerait l'angiogenèse par inhibition de VEGFR-2 [26].

Une étude clinique de phase II a évalué l'efficacité en monothérapie et le profil de tolérance de cette molécule. Celle-ci apparaît bien tolérée (constipation, asthénie, hypertension) mais ne démontre qu'une stabilisation de la maladie (50 % des cas) avec une survie sans progression de 3,65 mois et une survie globale de 5,59 mois [26]. La synergie d'une inhibition combinée de MET/EGFR paraît plus prometteuse [27].

Le récepteur IGF1 peut stimuler un certain nombre de réponses intracellulaires de type prolifération cellulaire, différenciation, adhésion, motilité, angiogenèse et survie. Il est associé à une faible survie dans les cancers oraux [28]. Son inhibition in vitro et in vivo dans des cellules humaines cancéreuses nasopharyngées par la picropodophylline a montré un intérêt, d'autant plus que cette molécule s'avère être un inhibiteur spécifique du récepteur IGF1 (fig. 5.17) [29]. Ce travail préclinique préliminaire devra bien évidement être confirmé par des études cliniques.

Conclusion

Les thérapies ciblées utilisées seules, dirigées contre des récepteurs membranaires et leur(s) voie(s) de signalisation en aval apparaissent intéressantes mais se heurtent néanmoins à la plasticité des cellules cancéreuses et à l'existence de réseaux de récepteurs et à de nombreux ponts entre les voies de signalisation intracellulaire. Ainsi, lorsque qu'un récepteur membranaire est touché, de nombreux

Tableau 5.10. Essais cliniques impliquant des inhibiteurs de PI3K/AKT/mTOR seuls ou en association en cancérologie des VADS (adapté de Bauman et al.) [25].

N° de l'essai	Stade	Cible (s)	Phase	Protocole	État	Nombre de patients	Résultats
NCT00858663	Localement avancé	PI3K/AKT/mTOR	II	Cisplatine, IMRT, évérolimus	Fermé	13	Dose recommandée en phase 2 : évérolimus 5 mg/j, cisplatine 30 mg/m²/semaine
NCT01333085	Localement avancé, induction	PI3K/AKT/mTOR	I/II	Carboplatine, paclitaxel, évérolimus	Fermé	49 (estimé)	Non reporté
NCT01133678	Localement avancé, induction	PI3K/AKT/mTOR	I/II	Cisplatine, paclitaxel, cetuximab, évérolimus	En cours	80 (estimé)	Non reporté
NCT01111058	Localement avancé, adjuvant	PI3K/AKT/mTOR	II	Évérolimus vs placebo	En cours	160 (estimé)	Non reporté
NCT01172769	R/M	PI3K/AKT/mTOR	II	Temsirolimus	Fermé	42	Non reporté
NCT01051791	R/M	PI3K/AKT/mTOR	II	Évérolimus	Fermé	50 (estimé)	Pas de réponse objective
NCT00942734	R/M	PI3K/AKT/mTOR	II	Évérolimus, erlotinib	Fermé	49	Non reporté
NCT01256385	R/M	PI3K/AKT/mTOR	II	Temsirolimus ± cetuximab	Fermé	80 (estimé)	Non reporté
NCT01009203	R/M	PI3K/AKT/mTOR	II	Temsirolimus, erlotinib	Terminé	13	Arrêté précocement pour toxicité
NCT01009346	R/M	PI3K/AKT/mTOR	I	Cisplatine, cetuximab, évérolimus	Terminé	9	Arrêté précocement pour toxicité
NCT01015664	R/M	PI3K/AKT/mTOR	I/II	Cisplatine, cetuximab, temsirolimus	Terminé	11	Arrêté précocement pour toxicité
NCT01283334	R/M	PI3K/AKT/mTOR	I/II	Carboplatine, cetuximab, évérolimus	Fermé	48 (estimé)	Non reporté
NCT01016769	R/M	PI3K/AKT/mTOR	I/II	Carboplatine, paclitaxel, temsirolimus	Fermé	48 (estimé)	Dose recommandée en phase 2 : -carboplatine (AUC 1,5), -paclitaxel 80 mg/m², -temsirolimus 25 mg IV à J1, J8 et J21 du cycle

R/M : récidivant/métastatique. AUC : *Area Under Curve*.

mécanismes de résistance permettent un relais du signal menant à l'échec thérapeutique. Cependant, cette résistance peut être partiellement atténuée par l'association avec la radiothérapie ou d'autres chimiothérapies plus classiques.

Une nouvelle classe d'agents anticancéreux ciblés est en développement et pourrait être testée en ORL. Elle consiste non pas à inhiber une protéine ou une fonction cellulaire spécifique des cellules tumorales, mais à utiliser une carac-

téristique propre à ces cellules pour adresser aux cellules cancéreuses un agent pharmacologique de nature conventionnelle. Il s'agit, par exemple, d'un cytotoxique couplé à un anticorps dirigé contre une protéine dont l'expression est spécifique des cellules tumorales, ou l'utilisation de transporteurs spécifiques, suractivés dans les cellules cancéreuses, pour véhiculer un composé toxique au sein de ces cellules à la façon d'un cheval de Troie [30–32].

Références

[1] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006 ; 354(6) : 567–78.

[2] Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008 ; 359(11) : 1116–27.

[3] Lefebvre JL1, Pointreau Y, Rolland F, Baudoux A, Sire C, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation : the TREMPLIN randomized phase II study. J Clin Oncol 2013 ; 31(7) : 853–9.

[4] Soltoff SP, Carraway 3rd KL, Prigent SA, Gullick WG, Cantley LC. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor. Mol Cell Biol 1994 ; 14(6) : 3550–8.

[5] Dorsey K, Agulnik M. Promising new molecular targeted therapies in head and neck cancer. Drugs 2013 ; 73(4) : 315–25.

[6] Markovic A, Chung CH. Current role of EGF receptor monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors in the management of head and neck squamous cell carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther 2012 ; 12(9) : 1149–59.

[7] Vermorken JB, Stohlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winquist E, Villanueva C, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM) : an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2013; 14(8) : 697–710.

[8] Machiels JP, Subramanian S, Ruzsa A, Repassy G, Lifirenko I, Flygare A, et al. Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy : an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2011 ; 12(4) : 333–43.

[9] Reddy BK, Lokesh V, Vidyasagar MS, Shenoy K, Babu KG, Shenoy A, et al. Nimotuzumab provides survival benefit to patients with inoperable advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : a randomized, open-label, phase IIb, 5-year study in Indian patients. Oral Oncol 2014 ; 50(5) : 498–505.

[10] Argiris A, Ghebremichael M, Gilbert J, Lee JW, Sachidanandam K, Kolesar JM, et al. Phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer : an eastern cooperative oncology group trial. J Clin Oncol 2013; 31(11) : 1405–14.

[11] Martins RG, Parvathaneni U, Bauman JE, Sharma AK, Raez LE, Papagikos MA, et al. Cisplatin and radiotherapy with or without erlotinib in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2013; 31(11) : 1415–21.

[12] Kondo N, Tsukuda M, Ishiguro Y, Kimura M, Fujita K, Sakakibara A, et al. Antitumor effects of lapatinib (GW572016), a dual inhibitor of EGFR and HER-2, in combination with cisplatin or paclitaxel on head and neck squamous cell carcinoma. Oncol Rep 2010 ; 23(4) : 957–63.

[13] Harrington KJ, El-Hariry IA, Holford CS, Lusinchi A, Nutting CM, Nutting D, et al. Phase I study of lapatinib in combination with chemoradiation in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2009 ; 27(7) : 1100–7.

[14] Engelman JA, Zejnullahu K, Gale CM, Lifshits E, Gonzales AJ, Shimamura T, et al. PF00299804, an irreversible pan-ERBB inhibitor, is effective in lung cancer models with EGFR and ERBB2 mutations that are resistant to gefitinib. Cancer Res 2007 ; 67(24) : 11924–32.

[15] Ather F, Hamidi H, Fejzo MS, Letrent S, Finn RS, Kabbinavar F, et al. Dacomitinib, an irreversible Pan-ErbB inhibitor significantly abrogates growth in head and neck cancer models that exhibit low response to cetuximab. PLoS One 2013 ; 8(2) : e56112.

[16] Abdul Razak AR, Soulieres D, Laurie SA, Hotte SJ, Singh S, Winquist E, et al. A phase II trial of dacomitinib, an oral pan-human EGF receptor (HER) inhibitor, as first-line treatment in recurrent and/or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 2013 ; 24(3) : 761–9.

[17] Kruser TJ, Wheeler DL, Armstrong EA, Iida M, Kozak KR, van der Kogel AJ, et al. Augmentation of radiation response by motesanib, a multikinase inhibitor that targets vascular endothelial growth factor receptors. Clin Cancer Res 2010 ; 16(14) : 3639–47.

[18] Hsu HW, Gridley DS, Kim PD, Hu S, de Necochea-Campion R, Ferris RL, et al. Linifanib (ABT-869) enhances radiosensitivity of head and neck squamous cell carcinoma cells. Oral Oncol 2013 ; 49(6) : 591–7.

[19] Salama JK, Haraf DJ, Stenson KM, Blair EA, Witt ME, Williams R, et al. A randomized phase II study of 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy compared with bevacizumab plus 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy for intermediate-stage and T4N0-1 head and neck cancers. Ann Oncol 2011 ; 22(10) : 2304–9.

[20] Sano D, Matsumoto F, Valdecanas DR, Zhao M, Molkentine DP, Takahashi Y, et al. Vandetanib restores head and neck squamous cell carcinoma cells' sensitivity to cisplatin and radiation in vivo and in vitro. Clin Cancer Res 2011 ; 17(7) : 1815–27.

[21] Choong NW, Kozloff M, Taber D, Hu HS, Wade 3rd J, Ivy P, et al. Phase II study of sunitinib malate in head and neck squamous cell carcinoma. Invest New Drugs 2010 ; 28(5) : 677–83.

[22] Tong CC, Ko EC, Sung MW, Cesaretti JA, Stock RG, Packer SH, et al. Phase II trial of concurrent sunitinib and image-guided radiotherapy for oligometastases. PLoS One 2012 ; 7(6) : e36979.

[23] Elser C, Siu LL, Winquist E, Agulnik M, Pond GR, Chin SF, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck or nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 2007 ; 25(24) : 3766–73.

[24] Yadav A, Kumar B, Teknos TN, Kumar P. Sorafenib enhances the antitumor effects of chemoradiation treatment by downregulating ERCC-1 and XRCC-1 DNA repair proteins. Mol Cancer Ther 2011 ; 10(7) : 1241–51.

[25] Bauman JE, Arias-Pulido H, Lee SJ, Fekrazad MH, Ozawa H, Fertig E, et al. A phase II study of temsirolimus and erlotinib in patients with recurrent and/or metastatic, platinum-refractory head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol 2013 ; 49(5) : 461–7.

[26] Seiwert T, Sarantopoulos J, Kallender H, McCallum S, Keer HN, Blumenschein Jr. G. Phase II trial of single-agent foretinib (GSK1363089) in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Invest New Drugs 2013 ; 31(2) : 417–24.

[27] Xu H, Stabile LP, Gubish CT, Gooding WE, Grandis JR, Siegfried JM. Dual blockade of EGFR and c-Met abrogates redundant signaling and proliferation in head and neck carcinoma cells. Clin Cancer Res 2011; 17(13) : 4425–38.
[28] Thariat J, Bensadoun RJ, Etienne-Grimaldi MC, Grall D, Penault-Llorca F, Dassonville O, et al. Contrasted outcomes to gefitinib on tumoral IGF1R expression in head and neck cancer patients receiving postoperative chemoradiation (GORTEC trial 2004-02). Clin Cancer Res 2012; 18(18) : 5123–33.
[29] Yin SC, Guo W, Tao ZZ. Picropodophyllin inhibits tumor growth of human nasopharyngeal carcinoma in a mouse model. Biochem Biophys Res Commun 2013; 439(1) : 1–5.
[30] Petrul HM, Schatz CA, Kopitz CC, Adnane L, McCabe TJ, Trail P, et al. Therapeutic mechanism and efficacy of the antibody-drug conjugate BAY 79-4620 targeting human carbonic anhydrase 9. Mol Cancer Ther 2012; 11(2) : 340–9.
[31] Foehrenbacher A, Secomb TW, Wilson WR, Hicks KO. Design of optimized hypoxia-activated prodrugs using pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling. Front Oncol 2013; 3 : 314.
[32] Mouawad F, Gros A, Rysman B, Bal-Mahieu C, Bertheau C, Horn S, et al. The antitumor drug F14512 enhances cisplatin and ionizing radiation effects in head and neck squamous carcinoma cell lines. Oral Oncol 2014; 50(2) : 113–9.

Place de la chimiothérapie dans les cancers des VADS. Nouvelles molécules, nouveaux protocoles

J. Fayette

La chimiothérapie tient une place importante dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS). Quatre grands types d'indications sont à retenir : 1) en situation métastatique ou en récidive locorégionale inaccessible à un traitement localisé; 2) en situation adjuvante après la chirurgie; 3) en association avec la radiothérapie pour des tumeurs inopérables; 4) en situation néoadjuvante pour des tumeurs localement avancées. Dans ce dernier cas, il faut distinguer les traitements à visée de préservation d'organe abordés par ailleurs dans un autre chapitre et les chimiothérapies premières ou d'induction des formes inopérables. Ces quatre grandes indications de chimiothérapie seront abordées successivement. On s'intéressera aux standards reconnus et aux nouveautés.

Globalement, cinq types de chimiothérapies sont efficaces dans les cancers des VADS [1] : les sels de platine (cisplatine ou carboplatine), les taxanes (docetaxel ou paclitaxel), les inhibiteurs de l'EGFR, le méthotrexate et le 5FU (fluorouracile) (tableau 5.11).

Chimiothérapie des formes récurrentes ou métastatiques

Dans ces formes, la chimiothérapie, à visée palliative, est le seul traitement. Depuis l'apparition des inhibiteurs de l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), les survies globales ont tendance à augmenter. Ces dernières années ont vu peu de nouveautés en ce qui concerne les chimiothérapies conventionnelles, mais le rôle des inhibiteurs de l'EGFR a été précisé. De nombreuses nouvelles voies de signalisation sont actuellement explorées avec des résultats prometteurs.

Traitements actuels

Les monothérapies donnent entre 10 à 15 % de réponses, pour des survies globales similaires, de 6 à 8 mois. Les molécules efficaces ont été associées pour augmenter les taux de réponse et la survie globale. Avec des bithérapies, les taux de réponse sont augmentés aux alentours de 25 %, mais les survies globales ne sont pas significa-

Tableau 5.11. Monothérapies actives dans les cancers des VADS (phases III, sauf indiqué) [1].

Chimiothérapie	Réponses (%)	Survie globale (mois)
Méthotrexate	10–16	5,6–6
Cisplatine	10–17	5,7–8
5FU	13	
Paclitaxel (phases II)	43	8,5
Docetaxel	6	6
Cetuximab (après échec du platine)	13	6

tivement améliorées (tableau 5.12). Toutefois, pour des tumeurs qui sont en général symptomatiques, l'augmentation des taux de réponse, même en l'absence d'augmentation de la survie globale, améliore la qualité de vie des patients. (Ainsi, l'association cisplatine-5FU s'est imposée, comme en induction.)

En 2008, le standard est devenu la triple association cisplatine-5FU-cetuximab. Le cisplatine et le 5FU sont administrés toutes les 3 semaines pour six cycles et le cetuximab chaque semaine jusqu'à progression. Comparée au cisplatine-5FU, cette association a permis d'augmenter la survie globale à 10,1 mois contre 7,4 mois avec 36 % de réponses [2]. En France, le cetuximab est donc indiqué en association avec un sel de platine, alors qu'aux États-Unis, il peut aussi être administré en monothérapie après échec d'un sel de platine.

Devant le bénéfice net des taxanes en chimiothérapie d'induction (on le verra plus loin), ils ont été testés en situation de récidive ou métastatique. Malheureusement, aucune phase III n'est disponible. Des études de phase II ont testé l'association carboplatine-paclitaxel avec des résultats prometteurs puisque les survies pouvaient atteindre, là aussi, 11 à 12 mois [3–5]. Toutefois, les résultats des études de phase II doivent être considérés avec précautions et ne peuvent pas être comparés à ceux des phases III. La seule étude de phase III réalisée à ce jour est la TAX322 qui a comparé les associations cisplatine-5FU et cisplatine-docetaxel. Cette étude n'a jamais été publiée et on peut supposer qu'elle n'a pas permis de montrer de différence entre les deux bras.

Une étude de phase II française a porté sur la triple association cisplatine-docetaxel-cetuximab. Le cisplatine et le docetaxel ont été administrés toutes les 3 semaines à la dose de 75 mg/m² pour 4 cycles et le cetuximab a été administré chaque semaine pendant la durée de la chimiothérapie puis tous les 15 jours en entretien à la dose de 500 mg/m². Cette étude de phase 2 de 54 patients a montré un taux de réponse extrêmement intéressant à 48 % et une survie globale de 14 mois (IC 95 % 11,3–17,3) [6]. Devant ces résultats très prometteurs, une large étude de phase II randomisée avec pour objectif principal la survie globale vient de débuter et compare les triplets cisplatine-docetaxel-cetuximab et cisplatine-5FU-cetuximab.

Une question actuelle est celle de la meilleure stratégie à adopter pour l'utilisation des molécules de chimiothérapie actives. Une étude rétrospective lyonnaise a porté sur les 194 patients traités dans une seule institution entre 2006 et 2011 [7]. Plusieurs lignes successives ont été proposées puisque 39 % des patients ont reçu au moins trois lignes et, sur les 131 patients potentiellement éligibles à un essai clinique (bon état général, pas de comorbidités) au moment de la rechute, la survie globale observée a été de 13,1 mois. Mais il ne s'agit pas d'une étude prospective et ces données ne permettent pas une conclusion définitive.

Tableau 5.12. Polychimiothérapies actives dans les cancers des VADS (phases III, sauf indiqué) [1, 6].

Chimiothérapie	Réponses (%)	Survie globale (mois)
Cisplatine (100 mg/m²/3 semaines) **5FU** (1 000 mg/m²/j, 5 jours/3 semaines)	27–32	5,7–8,7
Cisplatine (75 mg/m²/3 semaines) **Docetaxel** (75 mg/m²/3 semaines) Phases II	33–54	9,6–11
Cisplatine (75 mg/m²/3 semaines) **Paclitaxel** (75 mg/m²/3 semaines)	26–36	
Carboplatine (AUC5/3 semaines) **Paclitaxel** (80 mg/m²/ semaine) Phases II	48–53	10,9–12,8
Cisplatine (100 mg/m²/3 semaines) **5FU** (1 000 mg/m²/j, 4 jours/3 semaines **Cetuximab** (400 mg/m² puis 250 mg/m²/semaine)	36	10,1
Cisplatine (100 mg/m²/3 semaines) **Docetaxel** (75 mg/m²/3 semaines **Cetuximab** (400 mg/m² puis 250 mg/m²/semaine) Phase II	48	14

Nouveaux inhibiteurs de l'EGFR

L'essai Spectrum a étudié le panitumumab, un anticorps anti-EGFR humanisé, en association avec le cisplatine et le 5FU. La survie sans progression était toutefois augmentée de façon significative à 5,8 mois (IC 95 % 5,6–6,6) contre 4,6 mois (IC 95 % 4,1–5,4) (HR [Hazard ratio] = 0,78 IC 95 % 0,66-0,92 ; p = 0,0036) [8], similaire à l'augmentation observée avec le cetuximab. Cependant, même si la survie globale observée est la plus élevée jamais observée dans une phase III des cancers des VADS à 11,1 mois (IC 95 % 9,8–12,2), elle n'est pas significativement augmentée par rapport au bras contrôle par cisplatine-5FU (9 mois ; IC 95 % 8,1–11,2 ; HR = 0,87, IC 95 % 0,73–1,05, p = 0,14). Il faut remarquer que le bras contrôle est bien plus élevé que ce qui était attendu, probablement du fait de la disponibilité du cetuximab qui a pu être proposé en deuxième ligne. Ainsi, cet essai montre

l'augmentation des survies globales par l'utilisation des inhibiteurs de l'EGFR.

Deux études importantes ont été présentées à l'ESMO fin septembre 2014.

La première phase II a étudié le MEHD7945A, un nouvel anticorps bispécifique, dirigé contre l'EGFR et HER3 (qui participe possiblement à l'échappement tumoral aux anti-EGFR) comparé en seconde ligne au cetuximab. Les résultats sont strictement équivalents en termes de taux de réponse (11,9 % pour le MEHD7945A et 14,5 % pour le cetuximab), de survie sans progression (4,1 et 4,0 mois) et de survie globale (7,2 et 8,5 mois) [9]. En termes de toxicité, on n'observe pas non plus de différence manifeste. L'inhibition supplémentaire de HER3 ne semble donc pas apporter de bénéfice par rapport à l'inhibition seule de l'EGFR.

Le deuxième essai est une phase III qui a comparé en deuxième ligne, après échec d'un sel de platine, l'afatinib au méthotrexate. L'afatinib est un inhibiteur irréversible de l'EGFR et de HER2 qui semblait en deuxième ligne aussi efficace que le cetuximab chez des patients vierges de traitement anti-EGFR [10]. L'objectif principal de cette étude contre méthotrexate était la survie sans progression qui est significativement augmentée par l'afatinib à 2,6 mois contre 1,7 mois (HR = 0,80 IC95 % 0,65–0,98 p = 0,03) [11]. De même, le taux de contrôle de la maladie est significativement augmenté (stabilités et réponses partielles) à 49,1 % contre 38,5 % (p = 0,035) et se traduit par un ralentissement significatif de la dégradation symptomatique. En revanche, il n'est pas observé de différence significative en survie globale avec 6,8 mois contre 6,0 (HR = 0,96 IC95 % 0,77–1,19 p = 0,70).

Outre ces deux inhibiteurs de l'EGFR déjà cités, d'autres inhibiteurs sont actuellement en cours d'investigation. On peut citer par exemple la phase II qui compare en première ligne le triplet cisplatine-5FU-cetuximab au triplet cisplatine-5FU-cetugex. Le cetugex est un anticorps anti-EGFR qui a été modifié en vue d'augmenter la réponse immunitaire. Ses modalités d'administration sont similaires à celles du cetuximab.

Chimiothérapies du futur

Un nouveau taxane, le cabazitaxel, a été testé. Il a démontré son efficacité dans les cancers de prostate après échec du docetaxel. Dans la mesure où les taxanes sont efficaces dans les cancers des VADS, il était logique de le tester dans cette indication. Un essai de phase II a inclus 31 patients largement prétraités par platine, taxane et inhibiteur de l'EGFR. L'objectif principal était la non progression à 6 semaines, c'est-à-dire la première évaluation et nécessitait 6 succès pour être déclarée positive. Avec 8 non-progressions, les résultats sont donc prometteurs et méritent des investigations supplémentaires [12]. Une phase I a testé le cabazitaxel en induction avec le cisplatine et le 5FU. Cette combinaison semble bien tolérée et prometteuse [13].

Une autre chimiothérapie est également testée actuellement. Il s'agit de la vinflunine, molécule ayant démontré son efficacité dans les cancers de vessie. Une phase III est actuellement en cours en deuxième ligne de traitements en association avec le méthotrexate contre le méthotrexate seul.

Une autre voie prometteuse est l'inhibition de la PI3-kinase, impliquée dans la transduction du signal des récepteurs de facteurs de croissance et dans la progression tumorale. Son gène est muté dans environ 10 % des cancers des VADS et cette mutation est de mauvais pronostic. Une étude française teste le BKM120, un inhibiteur de la PI3-kinase aussi bien chez des patients mutés que chez des patients non mutés. Le recrutement est actuellement en cours. Cette approche semble suffisamment prometteuse pour tester un autre inhibiteur de la PI3K, le BYL719, en association au cetuximab en deuxième ligne contre le cetuximab seul.

Le grand espoir actuellement dans les tumeurs des VADS est constitué par l'approche immunologique avec le blocage de l'interaction entre PD-1 exprimé par les lymphocytes T et son ligand, le PDL1, exprimé par les cellules tumorales. La voie PD1/PDL1 est une voie de régulation négative de la réponse immunitaire. Ainsi, en cas d'expression du PDL1, il se lie au PD1 des lymphocytes T cytotoxique spécifique des cellules tumorales qui sont alors inhibés. Il s'agit d'un mécanisme d'échappement assez général des tumeurs. Une phase I avec le pembrolizumab, un anticorps anti-PDL1, a montré des réductions tumorales prolongées dans les cancers des VADS, quel que soit le statut HPV (alors que d'autres études semblaient indiquer un rôle plus important du système immunitaire en cas de cancer lié à l'HPV) [14]. Ces résultats sont suffisamment prometteurs pour que plusieurs phases III, soient actuellement en cours. La première avec le nivolumab, anticorps anti-PD1, comparé en deuxième ligne contre une chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur, qui peut être le méthotrexate, le docetaxel ou le cetuximab. Une autre étude teste dans les mêmes conditions le pembrolizumab.

Chimiothérapie adjuvante

Seule après chirurgie, la chimiothérapie adjuvante n'a montré aucun bénéfice. La radiothérapie (RT) est indiquée dans un certain nombre d'indications. Il a été formellement démontré que dans les situations à haut risque de récidive

(résection de type R1 ou effraction capsulaire ganglionnaire) la potentialisation de cette RT par 3 cycles de cisplatine à la dose de 100 mg/m^2 aux semaines 1, 4, 7 de la RT augmentait la survie ; dans une des études princeps, à 5 ans, la survie sans progression est augmentée de 36 à 47 % et la survie globale de 40 à 53 % au prix d'une toxicité aiguë et tardive augmentée [15]. Devant l'accroissement de la toxicité, de nombreuses équipes administrent le cisplatine en hebdomadaire à la dose de 40 mg/m^2, mais aucune étude randomisée ne permet de valider cette approche. Une étude de l'EORTC doit comparer ces deux modalités. À ce jour, aucune étude ne permet de valider le cetuximab en situation adjuvante. Des études sont en cours pour tester l'intérêt d'un traitement d'entretien par l'afatinib après la fin de la radio-chimiothérapie (RT-CT).

Chimiothérapie de potentialisation d'une radiothérapie exclusive

Pour les cancers inopérables, le standard actuel reste la RT potentialisée par 3 cycles de cisplatine à la dose de 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines. En effet, la méta-analyse du MACH-NC qui a porté sur 50 essais de RT-CT concomitante incluant 9615 patients a montré un bénéfice absolu à 5 ans de 6,5 % et un hazard ratio de 0,81 (IC 95 % 0,78–0,86 ; $p < 0{,}0001$) [16].

Une autre possibilité est la potentialisation de la RT par du cetuximab qui a permis dans un essai de phase III incluant 424 patients d'augmenter la survie globale médiane de 29 à 49 mois (HR = 0,74 ; IC95 % 0,56–0,97 ; $p = 0{,}03$) par rapport à la RT seule, au prix d'une augmentation des mucites et des dermites [17]. La survie est très augmentée pour les 36/213 patients présentant un rash cutané de grade 2 ou 3 par rapport à ceux sans rash ou de grade 1 : 68,8 mois vs 25,6 mois (HR = 0,49 ; IC95 % 0,34–0,72 ; $p = 0{,}002$). Il peut s'agir d'une piste à explorer. Il faut souligner que le cetuximab n'a pas été comparé au traitement standard de RT-CT avec cisplatine. Une petite étude new-yorkaise suggère que le cisplatine serait plus efficace, mais il s'agit d'une étude rétrospective avec des groupes non comparables et ne permet pas de conclusion [18].

Le RTOG a étudié l'ajout du cetuximab au cisplatine en potentialisation de la RT [19]. La toxicité aiguë est significativement augmentée et il n'existe aucune différence aussi bien en survie globale qu'en survie sans progression. De même, l'ajout à une RT-CT par cisplatine d'un inhibiteur de l'EGFR par voie orale comme le gefitinib n'apporte aucun bénéfice [20].

Actuellement, la pratique serait en cas de choix d'une RT-CT de proposer une potentialisation par du cisplatine toutes les 3 semaines à la dose de 100 mg/m^2 et pour les patients non éligibles de proposer du cetuximab.

Chimiothérapie d'induction pour les cancers localement avancés inopérables

Les premières études de chimiothérapie d'induction ont porté sur l'association de cisplatine et de 5FU suivi d'une RT et ont pu montrer un bénéfice en termes de survie par rapport à la RT seule, mais les études comparant cette approche avec la RT-CT n'ont pas permis de montrer de bénéfice en survie. La grande étude princeps du RTOG a été faite dans une visée de préservation laryngée. Elle n'a pas montré lors de la première analyse (suivi médian de 3,8 ans) de différence de survie globale à 2 ans entre une induction par cisplatine et 5FU et une radio-chimiothérapie avec 3 cycles de cipslatine à 100 mg/m^2 (81 % et 82 % respectivement) [21]. En termes de contrôle locorégional, la RT-CT avec 78 % faisait mieux à 2 ans que l'induction (61 %). Toutefois, l'actualisation avec un suivi médian de 10,8 ans montre une tendance forte à une meilleure surgie globale pour l'induction : 39 % vs 28 % (HR = 1,25 ; IC 95 % 0,98–1,61 ; $p = 0{,}08$), avec des courbes qui commencent à se séparer à 4,5 ans [22]. Cette première analyse de l'induction par rapport à la RT-CT donne plus de force à l'introduction des taxanes. Le TPF (cisplatine et docetaxel à 75 mg/m^2, 5FU en continu pendant 5 jours à 750 mg/m^2/j toutes les 3 semaines) suivi de RT chez des patients inopérables augmente clairement la survie globale par rapport à l'association cisplatine 5FU : de 14,5 mois à 18,8 mois (HR = 0,73 ; IC95 % 0,56–0,94 ; $p = 0{,}02$) [23]. De même dans une étude spécifique à visée de préservation laryngée, le TPF a montré un net bénéfice par rapport à l'association cisplatine/5FU et est donc devenu un standard [24]. Devant ces résultats en faveur du TPF, plusieurs phases III ont comparé pour des tumeurs inopérables le schéma TPF suivi de RT à une RT-CT standard. Toutefois, toutes ces études présentent des failles méthodologiques importantes et aucune ne permet de tirer de véritable conclusion. La première, espagnole, a randomisé 439 patients en trois bras : RT-CT (avec 3 cycles de cisplatine) exclusive ou précédée d'une chimiothérapie d'induction par PF ou par TPF [25]. Après chimiothérapie d'induction, il est difficile de passer la RT-CT (89/311 n'ont pas reçu les cycles prévus). En intention de traiter, aucune différence significative en survie sans progression (14,6 mois,

14,3 mois et 13,8 mois pour les bras TPF, PF et CTRT respectivement) ni en survie globale (27 mois, 27,2 mois et 26,6 mois n'est montrée. Si l'on se focalise sur les patients ayant reçu la séquence prévue, le TPF augmente la survie par rapport à la RT-CT (HR = 0,719 ; IC95 % 0,526-0,983 ; p = 0,03) et il est important de trouver des facteurs prédictifs pour identifier les patients aptes à recevoir la séquence complète.

Une deuxième étude, américaine, devait inclure 300 patients éligibles (330 en tout) pour montrer une augmentation de survie globale à 3 ans de 55 à 70 % avec l'induction [26]. Les patients recevaient une RT accélérée avec boost et potentialisée par du cisplatine hebdomadaire ou 3 TPF suivis d'une RT non accélérée potentialisée par du carboplatine hebdomadaire en cas de bonne réponse à l'induction ou d'une RT accélérée avec boost potentialisée par du docetaxel hebdomadaire en cas de mauvaise réponse. Au final, seuls 145 patients ont été inclus et la survie globale à 3 ans du bras contrôle était à 78 % (soit bien loin des 55 % de l'hypothèse) et à 73 % dans le bras induction (HR = 1,05 ; IC95 % 0,59–2,03 ; p = 0,77). La troisième étude, américaine aussi, comparaît une RT hyperfractionnée potentialisée par du docetaxel, de l'hydroxyurée et du 5FU, seule ou précédée de 2 cycles de TPF [27]. Comme la précédente, elle a inclus 280 patients sur 400 prévus et les hypothèses statistiques ont été revues (avec un HR cible d'environ 0,5) et la puissance statistique diminuée. Il ne ressort aucune différence significative en survie globale à environ 70 % à 5 ans dans les 2 bras. Si les hypothèses statistiques et le nombre de patients inclus ne sont pas conformes, aucune conclusion fiable n'est possible, ce qui est le cas de ces deux études américaines.

Dans la dernière étude, italienne, 211 étaient irradiés avec une potentialisation par 2 cycles de cisplatine 5FU (N = 129) ou par du cetuximab (N = 78) et 210 patients recevaient 3 TPF au préalable (129 étaient irradiés avec l'association cisplatine 5FU et 79 avec le cetuximab) [28]. La survie globale est significativement en faveur de l'induction à 53 mois contre 30,3 (HR = 0,72 ; IC95 % 0,55–0,96 ; p = 0,025). Cependant, on a vu que le cetuximab était possiblement inférieur au cisplatine et si l'on ne s'intéresse qu'aux patients ayant été irradiés avec du cisplatine, la différence en faveur de l'induction n'est pas significative.

Ainsi, la chimiothérapie joue une place majeure dans la prise en charge des cancers ORL. Si en phase de récidive, elle est restée longtemps décevante, d'importants progrès sont actuellement en cours. Sa place reste à définir en induction car les études prospectives menées jusqu'à présent contiennent des failles méthodologiques majeures et ne permettent pas de conclure.

Références

[1] Molin Y, Fayette J. Current chemotherapies for recurrent/metastatic head and neck cancer. Anticancer Drugs 2010 ; 22 : 621–5.

[2] Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008 ; 359 : 1116–27.

[3] Clark JI, Hofmeister C, Choudhury A, et al. Phase II evaluation of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced head and neck carcinoma. Cancer 2001 ; 92 : 2334–40.

[4] Ferrari D, Fiore J, Codeca C, et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel for recurrent or metastatic head and neck cancer. Anticancer Drugs 2009 ; 20 : 185–90.

[5] Pivot X, Cals L, Cupissol D, et al. Phase II trial of a paclitaxel-carboplatin combination in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Oncology 2001 ; 60 : 66–71.

[6] Guigay J, Fayette J, Dillies AF, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin (TPEx) as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) : Final results of phase II trial GORTEC 2008-03. J Clin Oncol 2012 ; 30 : (suppl ; abstr 5505).

[7] Péron J, Polivka V, Chabaud S, et al. An effective and well-tolerated strategy in recurrent and/or metastatic head and neck cancer : successive lines of active chemotherapeutic agents. BMC Cancer 2014 ; 14 : 504.

[8] Vermorken JB, Stohlmacher-Williams J, Davidenko I, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM) : an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2013 ; 14 : 697–710.

[9] Fayette J, Wirth LJ, Oprean C, et al. Randomized phase II study of MEHD7945A (MEHD) vs cetuximab (Cet) in > = 2nd-line recurrent/metastatic squamous cell Carcinoma of the head & neck (RMSCCHN) progressive on/after platinum-based chemotherapy (PtCT). ESMO 2014 congress ; 2014 Abstract 986O.

[10] Seiwert TY, Fayette J, Cupissol D, et al. A Randomized, Phase II Study of Afatinib (BIBW 2992) Versus Cetuximab in Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Ann Oncol 2014 ; 25 : 1813–20.

[11] Machiels JP, Haddad R, Fayette J, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment for patients with R/M HNSCC who progressed after platinum-based therapy : primary efficacy results of LUX-Head & Neck 1, a Phase III trial. ESMO 2014 congress ; 2014 LBA 29.

[12] Fayette J, Guigay J, Le Tourneau C, et al. Cabazitaxel in patients with refractory recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) : Results of phase II trial unicancer ORL03. J Clin Oncol 2014 ; 32 : (suppl ; abstr e17028) 2014.

[13] Camille N, Babu R, Bakst RL, et al. Phase I study of cabazitaxel-PF induction chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). J Clin Oncol 2014 ; 32 : (suppl ; abstr e17009) 2014.

[14] Seiwert T, Burtness B, Weiss J, et al. A phase Ib study of MK-3475 in patients with human papillomavirus (HPV)-associated and non-HPV–associated head and neck (H/N) cancer. J Clin Oncol 2014 ; 32(5 s), (suppl ; abstr 6011) 2014.

[15] Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1945–52.

[16] Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 2009 ; 92 : 4–14.

[17] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer : 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol 2010 ; 11 : 21–8.
[18] Koutcher L, Sherman E, Fury M, et al. Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011 ; 81 : 915–22.
[19] Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma : RTOG 0522. J Clin Oncol 2014 ; 20(32) : 2940–50.
[20] Cohen EE, Haraf DJ, Kunnavakkam R, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib added to chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 3336–43.
[21] Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003 ; 349 : 2091–8.
[22] Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11 : a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. J Clin Oncol 2013 ; 31 : 845–52.
[23] Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med 2007 ; 357 : 1695–704.
[24] Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar M, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. J Natl Cancer Inst 2009 ; 101 : 142–52.
[25] Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. Ann Oncol 2014 ; 25 : 216–25.
[26] Haddad R. O'Neill A, Rabinowits G et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM) : a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013 ; 14 : 257–64.
[27] Cohen EEW, Karrison T, Kocherginsky M, et al. DeCIDE : A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). J Clin Oncol 2012 ; 30 : (ASCO Meeting) : Abstract 5500.
[28] Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al. Concomitant chemoradiation (CRT) or cetuximab/RT (CET/RT) versus induction Docetaxel/Cisplatin/5-Fluorouracil (TPF) followed by CRT or CET/RT in patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (LASCCHN). A randomized phase III factorial study (NCT01086826). J Clin Oncol 2014 ; 32(5 s) Abstr 6004.

Traitement des aires ganglionnaires dans les cancers des VADS. Traitement des N0 clinico-radiologiques

X. Dufour

L'extension métastatique ganglionnaire cervicale est le principal facteur pronostique des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) avec un taux de survie réduit de moitié s'il est présent au diagnostic [1].

En fonction du site tumoral initial, la présence d'un envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic sera très différente. Par conséquent, une évaluation précise du statut ganglionnaire est indispensable lors du bilan préthérapeutique. Celui-ci associe une panendoscopie des VADS avec biopsies et un scanner cervico-thoracique [2]. Mais dans certains cas, aucune adénopathie cervicale métastatique ne sera décelée au bilan clinico-radiologique préthérapeutique et on parlera alors de « Cou N0 » mais la présence de métastases occultes n'est pas négligeable. Ces métastases occultes qui sont mises en évidence chez les patients N0 au bilan préthérapeutique sont de 2 types : macrométastases (taille > 2 mm) et micrométastases (taille < 2 mm) [3]. Les macrométastases occultes sont identifiées chez au moins 20 % des patients [4] et elles sont associées à une rupture capsulaire dans 7,8 % [5]. Ainsi, dans le cas où l'indication thérapeutique de prise en charge du cancer est chirurgicale, un évidement ganglionnaire est réalisé quel que soit le statut ganglionnaire préthérapeutique.

Malgré cette prise en charge standardisée, plusieurs études ont montré qu'il existait encore des micrométastases occultes chez 5 % à 20 % des patients classés pN0. Le diagnostic avait été redressé par la détection de cytokératine, considérée comme un marqueur de tumeur épithéliale. La recherche de cytokératine était réalisée soit en immunohistochimie sur coupes sériées, technique considérée comme le « *gold standard* », soit en biologie moléculaire par *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Le but était l'utilisation d'une méthode fiable dans la technique de ganglion sentinelle pour les sites oropharynx et cavité orale [6, 7] ou bien une évaluation optimale du stade ganglionnaire avec recherche des micrométastases [8].

Le patient sera classé cN0 en l'absence d'adénopathie cervicale à l'examen clinique et après la réalisation de ce bilan d'imagerie.

La problématique est la prise en charge des adénopathies cervicales, chez ces patients classés cN0, afin de déceler les métastases occultes avec une morbidité la plus faible sans altérer le pronostic carcinologique.

Actuellement, les territoires ganglionnaires sont divisés en six groupes dans la classification de l'American Academy of Otolaryngology Head Neck Surgery (AAO-HNS) appelée aussi classification de Robbins [9].

L'envahissement ganglionnaire varie selon le site tumoral initial mais le site de drainage privilégié est le groupe IIa. Ce groupe n'est donc pas spécifique d'une localisation tumorale.

Différents types d'évidements ganglionnaires

Les différents types d'évidements ganglionnaires ont été détaillés dans le chapitre 4.

En l'absence d'adénopathie cervicale décelée après un bilan clinico-radiologique bien conduit (cou cN0), la réalisation d'un évidement ganglionnaire est nécessaire devant le risque de métastases ganglionnaires occultes. Le type d'évidement sera variable selon le site tumoral et sera appelé « évidement sélectif prophylactique ». Il permettra de définir le statut ganglionnaire précis du patient en fonction de la localisation de la tumeur initiale.

Tout évidement qui ne comporte pas l'ablation de l'ensemble des groupes ganglionnaires est appelé évidement ganglionnaire sélectif. Les différents types d'évidement ganglionnaire sélectifs sont les suivants [10] :

- l'évidement sus-omo-hyoïdien : emporte les groupes I, II, III ;
- l'évidement cervical latéral emporte les groupes II, III, IV ;
- l'évidement antérolatéral emporte les groupes I, II, III, IV ;
- l'évidement postéro-latéral emporte les groupes de II, III, IV, V ;
- l'évidement cervical antérieur emporte le groupe VI.

L'évidement sélectif a un intérêt diagnostique pour préciser le statut ganglionnaire et décider d'un traitement adjuvant selon le nombre d'adénopathies envahies et/ou de la présence d'une rupture capsulaire. Sur le plan carcinologique, le contrôle régional est comparable à l'évidement radical modifié avec une morbidité plus faible [11].

Prise en charge des adénopathies cervicales en situation primaire

Cancers de la cavité orale

Le taux de métastases occultes des carcinomes de la cavité orale varie entre 14 % et 45 %, ce qui rend l'évidement sélectif indispensable [12].

Pour les tumeurs de la cavité orale classées cN0, l'évidement sus-omo-hyoïdien permettra l'exérèse des groupes ganglionnaires Ia, Ib, IIa, IIb, III qui sont les groupes les plus à risque d'envahissement par le carcinome épidermoïde [9]. Pour les carcinomes de la cavité orale chez les patients classés cN0, plusieurs études indiquent que le niveau IIb ne contient jamais de métastases ganglionnaires (pN+) [13].

Dans une étude réalisée par Iype [14] qui incluait 219 patients ayant un carcinome de la cavité orale, le taux d'envahissement ganglionnaire occulte était de 26,5 %. Pour les carcinomes du plancher buccal, le taux d'envahissement ganglionnaire occulte était le plus important à 35 % et le taux de skip métastases était faible (6,8 %). Les groupes ganglionnaires les plus souvent envahis étaient les groupes Ib et IIa avec aucun envahissement du groupe IIb. Pour Feng [15], le taux de skip métastases des groupes IV et V est extrêmement rare et très difficile à évaluer ce qui justifie l'évidement des groupes I à III. En revanche, pour Hoch [1], le groupe IV doit être inclus dans l'évidement sélectif étant donné la présence d'un taux de skip métastases estimé à 15,8 % dans ce groupe ganglionnaire pour les tumeurs envahissant la langue alors que les groupes I et II étaient indemnes d'envahissement tumoral.

Pour Melchers [16], l'épaisseur de 4 mm est un facteur pronostique indépendant concernant l'envahissement ganglionnaire dans les carcinomes de la cavité orale classés T1–T2N0 et préconise la réalisation d'un évidement ganglionnaire sélectif pour ces tumeurs.

Comparativement aux autres localisations de la cavité orale, l'incidence des métastases ganglionnaires dans les cancers précoces de la langue est plus élevée. Selon D'Cruz [17], l'incidence est de 37,5 % pour les tumeurs classées T1 et 62,5 % pour les tumeurs classées T2.

Smith [18] a réalisé une étude qui comparait deux cohortes de patients traités pour des tumeurs de la cavité orale classées T1-T2N0. La prise en charge des aires ganglionnaires a été la suivante : 75 patients ont été traités par

un évidement sélectif, 75 autres patients ont été surveillés cliniquement. L'apparition de métastases ganglionnaires cervicales a été observée chez 15 patients (20 %) dans le groupe des patients surveillés, avec une survie à 5 ans significativement diminuée (63 % contre 91 %).

Dans le même type de population, Capote [19] a aussi identifié l'évidement ganglionnaire comme un élément pronostique significatif pour la récurrence et le suivi avec un contrôle régional à 5 ans de 92,5 % contre 71,2 % pour les patients sans traitement des aires ganglionnaires. Sachant le taux élevé de métastases occultes décelées dans les cous cN0 et les difficultés de rattrapage des récidives ganglionnaires chez les patients ayant une simple surveillance, cette attitude n'est justifiée que pour les patients présentant une contre-indication à la chirurgie [20].

Pour Vijayakumar [21], l'épaisseur de la tumeur > 4 mm est un élément pronostique important dans l'extension ganglionnaire et la présence de rupture capsulaire et il préconise la réalisation d'un évidement ganglionnaire des groupes I, II, III, IV plutôt qu'une simple surveillance.

Cancer de l'oropharynx

Pour les cancers de l'oropharynx classés cN0, un évidement sélectif cervical latéral emportant les groupes II, III, IV sera réalisé. Cet évidement sera homolatéral devant une tumeur latéralisée mais bilatéral si la lésion est située à proximité ou dépasse la ligne médiane.

Dans une étude réalisée par Lim [4], le taux de métastases occultes était de 24 % pour les évidements homolatéraux et de 21 % pour les évidements controlatéraux. Ces observations amènent à réaliser un évidement sélectif de façon systématique.

Les résultats carcinologiques sont favorables devant une tumeur oropharyngée de petite taille avec un taux de contrôle local de 90 % pour les tumeurs classées T1 et de 70 % à 80 % pour les tumeurs classées T2 [22].

Dans une étude réalisée par Hoch [1] incluant 61 patients ayant un carcinome oropharyngé cN0, un évidement sélectif homolatéral a été réalisé dans 28 cas et controlatéral dans 33 cas. Les groupes ganglionnaires les plus souvent atteints étaient les groupes II et III. Dans une étude réalisée par Lim [4], il est recommandé de réaliser un évidement sélectif des groupes II, III, IV plutôt que I, II, II étant donné le taux d'envahissement du groupe IV estimé à 37 % et du groupe I à 10 %. De plus, l'envahissement de ce groupe ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic concernant la survie globale.

Cancer du larynx

Pour les tumeurs laryngées supraglottiques classées cN0, l'évidement cervical latéral bilatéral emportera les groupes IIa, III, IV qui sont les groupes les plus à risque d'envahissement par le carcinome épidermoïde [9]. Les groupes I et V sont à très faible risque d'envahissement [23].

Pour les patients ayant un carcinome épidermoïde du larynx classé N0, il n'est pas utile de réaliser l'évidement du groupe IIb car il n'est atteint que dans 0,4 % à 1,4 % des cas et jamais de façon isolée [24, 25]. Il en est de même pour le groupe IV qui n'est atteint que dans 3,4 % [4].

Pour les localisations glottiques et supraglottiques, l'évidement du groupe IV n'est pas justifié [26].

Pour plusieurs auteurs, le type d'évidement ganglionnaire (sélectif ou radical modifié) n'influence pas le taux de rechute ganglionnaire et afin de limiter la morbidité sans réduire le pronostic carcinologique, il est indiqué de réaliser un évidement des groupes IIa, III dans les carcinomes glottiques et sus-glottiques classés N0 [23, 26].

Cancer de l'hypopharynx

Pour les tumeurs de l'hypopharynx classées cN0, l'évidement cervical latéral emportera les groupes IIa, III, IV qui sont les groupes les plus à risque d'envahissement par le carcinome épidermoïde [9]. Dans certains cas, une hémithyroïdectomie sera réalisée ainsi que l'ablation du groupe VI. La réalisation de l'évidement est justifiée devant la présence de métastases occultes dans 38 % [27].

Une étude réalisée par le GETTEC [28] a inclus 45 patients atteints de carcinome épidermoïde de l'hypopharynx classés T1-T2/N0-N1. La répartition du site tumoral initial était la suivante : sinus piriforme n = 24, carrefour des trois replis n = 10, margelle postérieure n = 9, paroi pharyngée postérieure n = 2. La répartition selon le stade TNM était : T1 n = 10 et parmi ces patients, 9 étaient classés N0 et un patient N1 ; T2 n = 35 et parmi ces patients, 33 étaient classés N0 : 33, et 2 patients N1. Aucun patient n'avait de métastase. Tous les patients ont eu une prise en charge chirurgicale de la tumeur et 43 patients ont eu un évidement ganglionnaire emportant les groupes de II à V. Les résultats anatomopathologiques définitifs ont conclu à une exérèse complète avec la présence d'une dysplasie légère pour 4 patients, et l'absence d'envahissement ganglionnaire pour 37 patients (pN0). Un ganglion était envahi pour 5 patients et deux ganglions étaient envahis pour un patient. Aucune adénopathie n'était en rupture capsulaire. Il n'a pas été réalisé de radiothérapie

complémentaire. La survie à 5 ans était de 75 % et il n'a pas été mis en évidence de différence de survie selon le stade T, N mais la présence de dysplasie sur les marges était un facteur de mauvais pronostic (p = 0,0027). Une récidive locale a été observée chez 5 patients et une récidive ganglionnaire chez 2 patients à 7 mois et 29 mois respectivement. Ces 2 patients avaient eu un évidement ganglionnaire et étaient pN0. Un traitement associant chirurgie et radiothérapie a été réalisé et a permis la rémission d'un patient, l'autre étant décédé d'évolution métastatique 9 mois après la récidive ganglionnaire.

Cette étude montre la possibilité de ne pas irradier les patients ayant un carcinome épidermoïde de l'hypopharynx de stade précoce avec un envahissement ganglionnaire inférieur à 3 ganglions et sans rupture capsulaire. L'intérêt du traitement chirurgical est l'évaluation précise du statut ganglionnaire. De plus, selon Clark [29] une chirurgie de rattrapage entraîne une mortalité de 3,6 %, une morbidité de 70 % et la présence de fistule dans 31 %.

La chirurgie exclusive offre de bons résultats carcinologiques et permet un traitement de rattrapage plus aisé.

Une radiothérapie première rend la surveillance plus difficile et le traitement chirurgical de rattrapage est souvent une chirurgie radicale avec pharyngo-laryngectomie totale. La radiothérapie expose à une toxicité muqueuse de grade III dans 20 % des cas, et une toxicité cutanée grade III dans 25 % [30].

Traitement complémentaire [21, 22, 28, 31]

Une radiothérapie postopératoire est indiquée selon le site tumoral initial. Pour les cancers de l'oropharynx et de l'hypopharynx, la radiothérapie postopératoire sera réalisée pour les stades I–II (pT1-2, R0, N-, N+RC–). Pour les cancers de la cavité buccale et du larynx, une surveillance peut être proposée pour les tumeurs classées pT1-2, R0, N–, N+RC ≥.

Pour les patients pN+ avec présence d'éléments pronostiques péjoratifs (= 3 N+, R+, emboles, engainements périnerveux, T3-T4, marges positives), une radio-chimiothérapie concomitante sera proposée comportant 60 à 66 Gy en 30 à 33 fractions associée à une chimiothérapie par cisplatine (100 mg/m^2).

Concernant les situations de rattrapage, les patients en récidive locale classés initialement N0, le risque d'envahissement ganglionnaire est très faible (3 %), ce qui motive l'absence de réalisation d'un évidement ganglionnaire étant donné la morbidité du curage post-radique avec un taux de complications qui varie de 13 à 40 % [32].

Pour les récidives des cancers glottiques de stades précoces et traités initialement par RT, la prévalence de l'extension ganglionnaire est inférieure à 10 % et l'incidence de métastases occultes est inférieure à 5 %. En présence d'une récidive classée N0, l'évidement ganglionnaire n'est pas recommandé en raison de l'augmentation du risque de complication postopératoire sans amélioration de la survie [33].

Ganglion sentinelle [34, 35]

Le chapitre 5 consacre une sous-partie à cette problématique (voir Ganglion sentinelle des cancers épidermoïdes de la cavité buccale, oropharynx et cancers du pharyngolarynx). La technique du ganglion sentinelle a été décrite initialement pour les mélanomes cutanés. Elle permet d'améliorer l'analyse des adénopathies et de limiter la morbidité du geste ganglionnaire. La conférence internationale de consensus de 2005 a conclu à la validité de cette technique.

Références

[1] Hoch S, Fasunla J, Eivazi B, Werner JA, Teymoortash A. Delayed lymph node metastases after elective neck dissection in patients with oral and oropharyngeal cancer and pN0 neck. Am J Otolaryngol 2012 ; 33 : 505–9.

[2] Vergez S, Moriniere S, Dubrulle F, Salaun PY, De Mones E, Bertolus C, et al. Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part I : Locoregional extension assessment : 2012 SFORL guidelines. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2013 ; 130 : 39–45.

[3] Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. Cancer 1999 ; 86 : 2668–73.

[4] Lim YC, Koo BS, Lee JS, Lim JY, Choi EC. Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma : therapeutic implications for the N0 neck. Laryngoscope 2006 ; 116 : 1148–52.

[5] Jegoux F, Caze A, Mohr E, Godey B, Le Clech G. Evidement cervical dans les carcinomes de la cavité orale classes N0. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2006 ; 123 : 221–6.

[6] Ferris RL, Xi L, Seethala RR, Chan J, Desai S, Hoch B, et al. Intraoperative qRT-PCR for detection of lymph node metastasis in head and neck cancer. Clin Cancer Res 2011 ; 17 : 1858–66.

[7] Garrel R, Dromard M, Costes V, Barbotte E, Comte F, Gardiner Q, et al. The diagnostic accuracy of reverse transcription-PCR quantification of cytokeratin mRNA in the detection of sentinel lymph node invasion in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma : a comparison with immunohistochemistry. Clin Cancer Res 2006 ; 12 : 2498–505.

[8] Tao L, Lefevre M, Ricci S, Saintigny P, Callard P, Perie S, et al. Detection of occult carcinomatous diffusion in lymph nodes from head and neck squamous cell carcinoma using real-time RT-PCR detection of cytokeratin 19 mRNA. Br J Cancer 2006 ; 94 : 1164–9.

[9] Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update : revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 ; 128 : 751–8.

[10] Ferlito A, Robbins KT, Shah JP, Medina JE, Silver CE, Al-Tamimi S, et al. Proposal for a rational classification of neck dissections. Head Neck 2011 ; 33 : 445–50.

[11] Andersen PE, Warren F, Spiro J, Burningham A, Wong R, Wax MK, et al. Results of selective neck dissection in management of the node-positive neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 ; 128 : 1180–4.

[12] Kelner N, Vartanian JG, Pinto CA, Coûtinho-Camillo CM, Kowalski LP. Does elective neck dissection in T1/T2 carcinoma of the oral tongue and floor of the mouth influence recurrence and survival rates ? Br J Oral Maxillofac Surg 2014 ; 52 : 590–7.

[13] Hoyt BJ, Smith R, Smith A, Trites J, Taylor SM. IIb or not IIb : oncologic role of submuscular recess inclusion in selective neck dissections. J Otolaryngol Head Neck Surg 2008 ; 37 : 689–93.

[14] Iype EM, Sebastian P, Mathew A, Balagopal PG, Varghese BT, Thomas S. The role of selective neck dissection (I-III) in the treatment of node negative (N0) neck in oral cancer. Oral Oncol 2008 ; 44 : 1134–8.

[15] Feng Z, Li JN, Niu LX, Guo CB. Supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous cell carcinoma : special consideration for skip metastases at level IV or V. J Oral Maxillofac Surg 2014 ; 72 : 1203–11.

[16] Melchers LJ, Schuuring E, van Dijk BA, de Bock GH, Witjes MJ, van der Laan BF, et al. Tumour infiltration depth > / = 4 mm is an indication for an elective neck dissection in pT1cN0 oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol 2012 ; 48 : 337–42.

[17] D'Cruz AK, Siddachari RC, Walvekar RR, Pantvaidya GH, Chaukar DA, Deshpande MS, et al. Elective neck dissection for the management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue : need for a randomized controlled trial. Head Neck 2009 ; 31 : 618–24.

[18] Smith GI, O'Brien CJ, Clark J, Shannon KF, Clifford AR, McNeil EB, et al. Management of the neck in patients with T1 and T2 cancer in the mouth. Br J Oral Maxillofac Surg 2004 ; 42 : 494–500.

[19] Capote A, Escorial V, Munoz-Guerra MF, Rodriguez-Campo FJ, Gamallo C, Naval L. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma–does it influence recurrence and survival ? Head Neck 2007 ; 29 : 3–11.

[20] Nieuwenhuis EJ, Castelijns JA, Pijpers R, van den Brekel MW, Brakenhoff RH, van der Waal I, et al. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology : is there a role for identification of the sentinel node ? Head Neck 2002 ; 24 : 282–9.

[21] Vijayakumar M, Burrah R, Sabitha KS, Nadimul H, Rajani BC. To operate or not to operate n0 neck in early cancer of the tongue ? A prospective study. Indian J Surg Oncol 2011 ; 2 : 172–5.

[22] Cosmidis A, Rame JP, Dassonville O, Temam S, Massip F, Poissonnet G, et al. T1-T2 N0 oropharyngeal cancers treated with surgery alone. A GETTEC study Eur Arch Otorhinolaryngol 2004 ; 261 : 276–81.

[23] Mnejja M, Hammami B, Bougacha L, Chakroun A, Charfeddine I, Khabir A, et al. Occult lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma : therapeutic and prognostic impact. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2010 ; 127 : 173–6.

[24] Paleri V, Kumar Subramaniam S, Oozeer N, Rees G, Krishnan S. Dissection of the submuscular recess (sublevel IIb) in squamous cell cancer of the upper aerodigestive tract : prospective study and systematic review of the literature. Head Neck 2008 ; 30 : 194–200.

[25] Villaret AB, Piazza C, Peretti G, Calabrese L, Ansarin M, Chiesa F, et al. Multicentric prospective study on the prevalence of sublevel IIb metastases in head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007 ; 133 : 897–903.

[26] Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Selective neck dissection (IIA, III) : a rational replacement for complete functional neck dissection in patients with N0 supraglottic and glottic squamous carcinoma. Laryngoscope 2008 ; 118 : 676–9.

[27] Pillsbury 3rd HC, Clark M. A rationale for therapy of the N0 neck. Laryngoscope 1997 ; 107 : 1294–315.

[28] Foucher M, Poissonnet G, Rame JP, Toussaint B, Vedrine PO, Dassonville O, et al. Cancers de l'hypopharynx T1-T2 "N0" traités par chirurgie exclusive. Etude GETTEC Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2009 ; 126 : 203–7.

[29] Clark JR, de Almeida J, Gilbert R, Irish J, Brown D, Neligan P, et al. Primary and salvage (hypo)pharyngectomy : Analysis and outcome. Head Neck 2006 ; 28 : 671–7.

[30] Gupta T, Chopra S, Agarwal JP, Laskar SG, D'Cruz AK, Shrivastava SK, et al. Squamous cell carcinoma of the hypopharynx : single-institution outcome analysis of a large cohort of patients treated with primary non-surgical approaches. Acta Oncol 2009 ; 48 : 541–8.

[31] Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx : N0 versus N+. Laryngoscope 2005 ; 115 : 629–39.

[32] Temam S, Koka V, Mamelle G, Julieron M, Carmantrant R, Marandas P, et al. Treatment of the N0 neck during salvage surgery after radiotherapy of head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck 2005 ; 27 : 653–8.

[33] Deganello A, Meccariello G, Bini B, Paiar F, Santoro R, Mannelli G, et al. Is elective neck dissection necessary in cases of laryngeal recurrence after previous radiotherapy for early glottic cancer ? J Laryngol Otol 2014 ; 128 : 1089–94.

[34] Ross MI, Reintgen D, Balch CM. Selective lymphadenectomy : emerging role for lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of early stage melanoma. Semin Surg Oncol 1993 ; 9 : 219–23.

[35] Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, Steinert HC, MacDonald DG, Wittekind C, et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. Ann Surg Oncol 2005 ; 12 : 919–24.

Ganglion sentinelle des cancers épidermoïdes de la cavité buccale, oropharynx et cancers du pharyngo-larynx

R. Garrel, N. Nieto, M. Le Balc'h, D. de Verbizier, V. Costes, C. Cartier

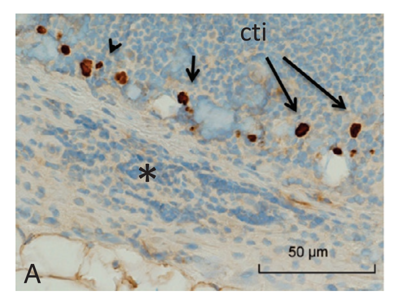
Près de la moitié des cancers épidermoïdes de la tête et du cou est classée cN0 (« c » pour clinique), c'est-à-dire sans adénopathie suspecte au bilan préopératoire. Pourtant, l'envahissement ganglionnaire existe dans près d'un tiers des cas. On parle de métastases occultes, terme clinique qui signifie que le stade clinique est cN0 mais le stade histopathologique est positif, pN+. Sous ce terme sont regroupées les macrométastases > 2 mm, les micrométastases de 200 µm à 2 mm et les cellules tumorales isolées < 200 µm (fig. 5.18). Si les micro- et macrométastases occultes sont des états pathologiques avérés correspondant à la dissémination lymphatique du cancer primaire, la signification pathologique des cellules tumorales isolées n'est pas prouvée [1].

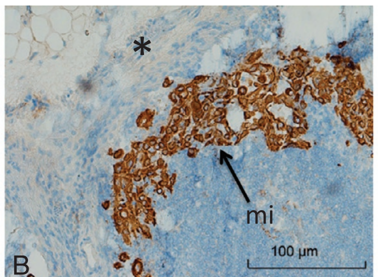
La recherche de métastases ganglionnaires cervicales débutantes est un enjeu majeur de la prise en charge des patients atteints de cancer des VADS, car il représente un facteur de pronostic important et permet de personnaliser le traitement [2].

Dans les cous cN0, le curage cervical systématique ou de « principe » avec analyse anatomopathologique de routine reste le *gold standard* qui permet d'établir le stade pN, stade qui conditionnera ensuite la décision thérapeutique adjuvante. Il faut d'emblée souligner que le terme de curage prophylactique est source de confusion, puisqu'il signifie « intervenir avant la maladie » alors que l'invasion occulte des ganglions (micro- et macrométastases) est déjà un état pathologique, nécessitant un diagnostic et un traitement. Il faut préférer le terme d'évidement de principe ou « *elective neck dissection* » des Anglo-Saxons.

Les territoires les plus fréquemment atteints (> 10 % de risque) dépendent statistiquement de la localisation de la tumeur primitive, avec les niveaux I, II et III pour la cavité buccale et II, III, IV pour l'oropharynx [3] et les niveaux II, III, IV et VI pour le pharyngolarynx. Le taux d'envahissement ganglionnaire dans les « cous cN0 » est de l'ordre de 28 % à 36 % [4]. En cas de métastases ganglionnaires, une radiothérapie adjuvante est une option recommandée [5]. Dans l'éventualité où le cou est effectivement pN0, aucun traitement adjuvant n'est recommandé. Cette attitude, bien que communément admise, se heurte à deux écueils.

- 1. Risque de défaut de *staging* pN ; en cas de non-prélèvement de ganglions atteints, notamment dans le territoire IV et par manque de sensibilité de l'analyse anatomopathologique de routine qui n'étudie que 1 à 3 coupes par ganglion et qui risque d'ignorer nombre de petites métastases ganglionnaires [6]. Ainsi, il existe dans les séries publiées, 10 % [7] à 16 % [8] de récidives ganglionnaires pour des patients pourtant classés pN0 après curage cervical. Il s'agit de patients faux négatifs qui doivent ensuite avoir un traitement de rattrapage pourvoyeur de séquelles et avec une diminution de la probabilité de survie.
- 2. Excès de traitement : près de 2 évidements sur 3 sont réalisés sur des patients réellement pN0, et donc sans bénéfice sur le plan thérapeutique. Il devient alors logique de proposer une meilleure personnalisation des traitements en raison des séquelles et des complications périopératoires des curages cervicaux de principe qui sont largement sous-estimés dans la littérature : épaule





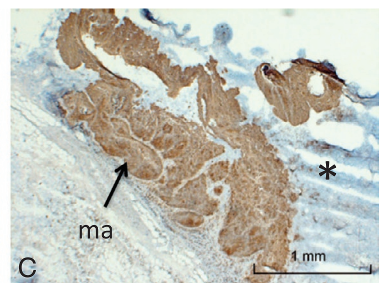


Fig. 5.18.

Histopathologie des ganglions cN0 avec coloration en immunohistochimie KL1.
A. Cellules tumorales isolées dans le sinus lymphatique (sous-capsulaire). B. Micrométastase. C. Macrométastase avec rupture capsulaire.

douloureuse avec impotence du membre supérieur, œdème du cou et cicatrice étendue [9], séquelles pourvoyeuses de surcoût [10].

Physiopathologie de l'envahissement lymphatique et rationnel pour la technique des GS

Une approche récente propose de limiter la chirurgie ganglionnaire au seul but diagnostique en ne prélevant que les ganglions sentinelles (GS) sensés être représentatifs de l'atteinte des ganglions cervicaux. Le GS représente le premier relais ganglionnaire qui draine un site anatomique. Tout individu possède des GS, qui ne sont donc pas synonyme de pathologie, mais d'anatomie lymphatique. L'hypothèse principale est que en cas de diffusion métastatique par voie lymphatique, les cellules cancéreuses vont créer une métastase ganglionnaire systématiquement dans les GS. Il est possible que le GS et d'autres ganglions soient le siège de métastases synchrones. Les *skip metastases* désignent des métastases sautant le premier relais pour aller dans un relais secondaire. Ce concept est décrié et correspondrait plutôt à une erreur d'identification du vrai premier relais. En effet, si le bilan clinique ignore un ganglion massivement métastasé, celui-ci étant la sentinelle, le produit de repérage ne va pas s'accumuler dans ce ganglion, envahi en totalité mais aller marquer un ganglion secondaire, ce qui va aboutir à un prélèvement d'un autre ganglion. Il ne s'agit pas de skip métastases mais de défaut de staging, le cou n'étant pas cN0. Un cou cN+ est une contre-indication absolue à la technique du GS. Par conséquent, le bilan ganglionnaire cervical doit être rigoureux. Il repose sur la TDM ou IRM avec injection de produit de contraste retrouvant une absence d'adénomégalie suspecte de métastase = ganglion de taille inférieure à 1 cm et 1,5 cm pour le groupe IIa, ovoïde, homogène, ne prenant pas le produit de contraste et ne présentant pas de signes d'invasion périganglionnaire (hyperdensité graisseuse, adhérence vasculaire), absence de groupement ganglionnaire (> 3). L'échographie cervicale réalisée par un radiologue expert est supérieure en termes de diagnostic préopératoire mais son caractère opérateur-dépendant ne permet pas une utilisation fiable généralisable en routine.

La TEP TDM nécessite un envahissement ganglionnaire de plus de 5 mm pour donner un signal pathologique [11] (cf. le chapitre spécifique).

Description de la technique des GS

Cette technique repose sur 3 éléments :

- une injection péritumorale de traceur avec un repérage de la diffusion lymphatique en imagerie par gamma-caméra : lymphoscintigraphie ;
- un repérage peropératoire par une sonde de détection portable avec adénectomie chirurgicale ;
- une analyse anatomopathologique poussée.

Lymphoscintigraphie

La cartographie lymphatique est réalisée en préopératoire par lymphoscintigraphie. L'injection du traceur radioactif est réalisée le matin de l'intervention chirurgicale ou la veille au soir. Les radiotraceurs les plus utilisés en France sont des particules colloïdales marquées avec du technétium (Tc99m) : le Nanocis® et le Nanocoll®. Le technétium 99 m a pour principales caractéristiques une demi-vie de 6 heures, un type de désintégration gamma, une énergie de désintégration de 140 keV, une intensité d'émission de 89 % et l'épaisseur du tissu nécessaire pour 50 % d'atténuation est de 46 mm. Le Nanocis® est un sulfocolloïde filtré marqué au technétium 99 m ($Tc^{99 m}$). Il présente l'intérêt de ne pas être un produit dérivé sanguin, composé de particules de petites tailles, entre 15 et 50 nanomètres. Le Nanocoll® est un dérivé de l'albumine humaine avec des microparticules qui contient 80 % de ces particules de taille inférieure à 80 nm, seul 1 % est supérieur à 100 nm. 4 % d'entres elles ont une taille comprise entre 8 et 100 nm. Ces deux traceurs ont des résultats équivalents en matière de lymphoscintigraphie.

L'injection est réalisée dans le service de médecine nucléaire par l'ORL ou le médecin nucléaire formé, par voie endobuccale après anesthésie par infiltration de Xylocaïne® à 1 %. Trois à quatre points d'injections sont réalisés en sous-muqueux, en bordure de la tumeur, en muqueuse apparemment saine. L'activité totale administrée est de 33 MBq (0,9 mCi) si l'examen est réalisé le matin de l'intervention ou de 74 MBq (2 mCi) si l'injection est réalisée la veille. Il ne faut pas dépasser un délai de 24 heures. Le radiotraceur est préparé dans un petit volume (0,1 mL) associé à une bulle d'air entre le liquide et le piston de la seringue afin d'injecter l'intégralité du radiotraceur. Le drainage lymphatique du radiotraceur est étudié à l'aide d'une gamma-caméra le plus souvent équipée de deux détecteurs avec utilisation de collimateurs basse énergie haute résolution. La migration rapide du radiotraceur vers le premier relai ganglionnaire justifie la réalisation d'une acquisition dynamique de 20 (60 images de 20 secondes) à 30 minutes immédiatement après l'injection, en face antérieure centrée sur l'étage cranio-cervical : l'acquisition

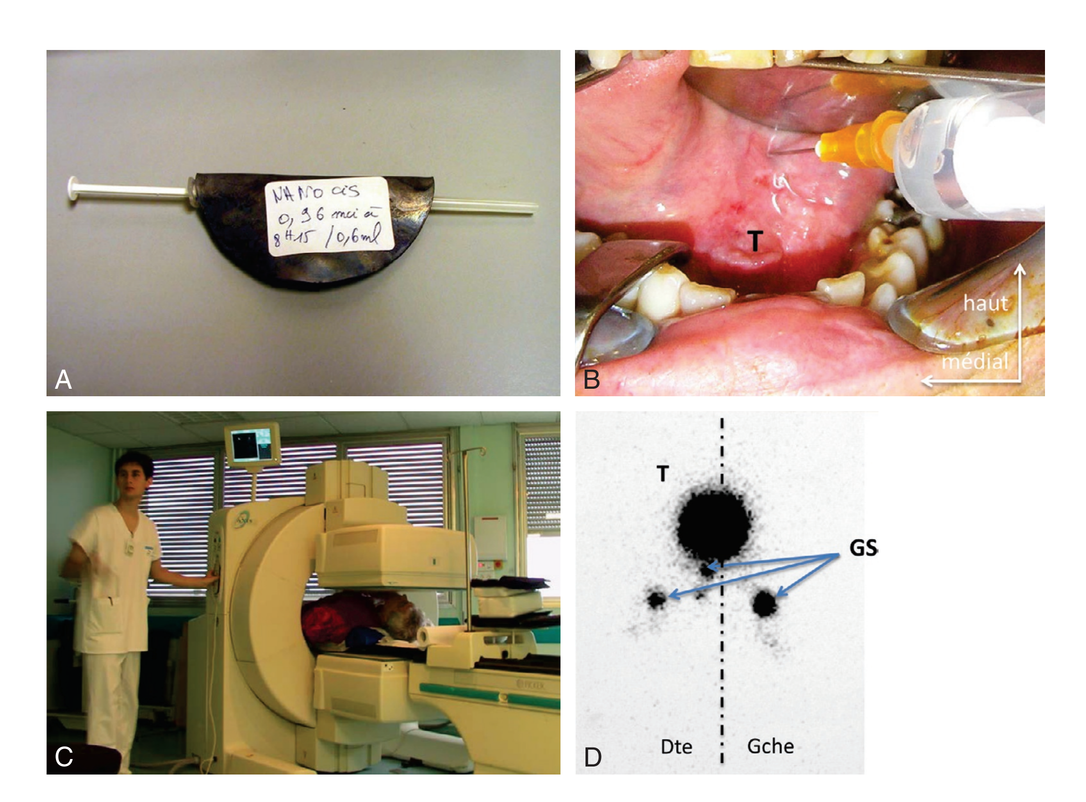


Fig. 5.19.

Réalisation d'une lymphoscintigraphie.
A. Radiotraceur. B. Injection sous-muqueuse péritumorale aux 4 quadrants. C. Patient sous la gamma-caméra. D. Lymphoscintigraphie planaire retrouvant 3 GS dont le plus haut est presque confondu avec la tumeur.

dynamique permet de visualiser l'arrivée du traceur au niveau du premier relai ganglionnaire (le ganglion sentinelle) et de le différencier des relais ganglionnaires secondaires. Des images statiques en incidence antérieure, postérieure et de profil sont également réalisées à la fin de la dynamique (d'une durée de 5 min). L'examen peut être complété par une acquisition tomographique couplée à un scanner (SPECT-CT) permettant une meilleure localisation du GS. Le patient est installé en décubitus dorsal avec un billot sous les épaules afin de reproduire les conditions opératoires. À la fin de l'examen, un marquage cutané (au marqueur) de l'aire de projection des GS est réalisé à l'aide d'un crayon de cobalt 57 [12] (fig. 5.19).

L'utilisation du bleu patenté comme traceur est abandonné dans la tête et le cou car il colore la région péritumorale et ne permet pas un repérage transcutané.

Détection et prélèvement peropératoire

Le geste chirurgical est réalisé dans les 24 heures suivant l'injection du traceur. L'exérèse tumorale est réalisée indifféremment avant ou après le prélèvement des GS. La voie d'abord cervicale s'inscrit dans un tracé de curage cervical. Les GS sont repérés en percutané par une sonde de détection gamma dont l'embout est recouvert d'un manchon stérile à usage unique. Il n'y a pas de seuil de niveau de radioactivité pour définir un ganglion « chaud », mais on estime suffisant un nombre de coup/seconde supérieur à 4 fois la valeur du bruit de fond. L'exérèse des GS est réalisée de manière sélective en emportant le tissu celluleux périganglionnaire et en évitant toute effraction capsulaire car les métastases occultes sont situées juste sous la capsule (fig. 5.18). On conseille de réaliser un évidement du niveau portant le ganglion sentinelle. Après exérèse, le ganglion est placé hors du champ opératoire pour que la sonde gamma contrôle sa radioactivité (contrôle ex vivo). Réciproquement, le site d'exérèse cervical et les autres régions cervicales sont contrôlés afin de s'assurer de l'absence de radioactivité significative. Les ganglions ainsi prélevés sont adressés frais à l'anatomopathologiste pour analyse extemporanée, si la taille du ganglion est suffisante, sinon à défaut, le plus souvent pour étude définitive (fig. 5.20).

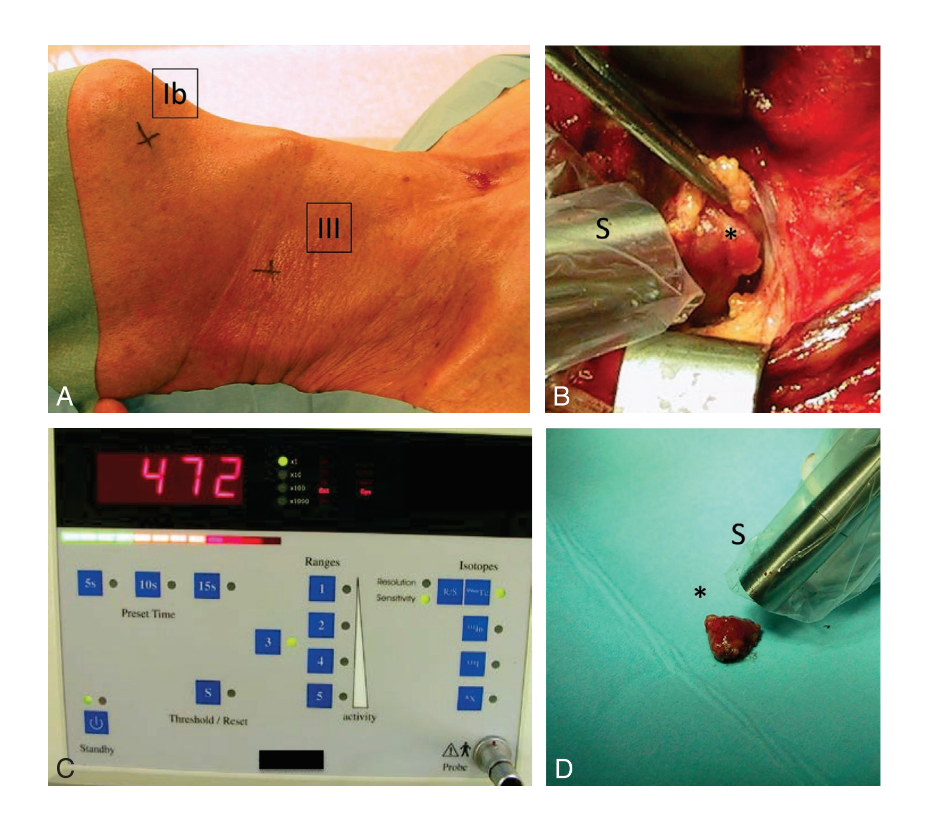


Fig. 5.20.

Prélèvement des GS.
A. Marquage cutané du cou du côté droit. Nécessité d'une double cervicotomie droite. B. Embout de la sonde de détection portable (S) recouverte de manchon stérile permettant de mesurer in vivo la radioactivité et d'attester du caractère « chaud » du ganglion.
C. Signal de radioactivité mesurée par le compteur en coups/min. D. Vérification ex vivo du niveau de radioactivité.

Technique d'analyse anatomopathologique

Le(s) ganglion(s) sentinelle est (sont) examinés extemporanément : examen macroscopique soigneux et empreinte cytologique colorée à l'hématéine éosine. Une coupe à congélation peut être réalisée en cas de doute à l'examen macroscopique ou cytologique. Ensuite, les GS sont coupés en tranches d'environ 2 mm et mis en cassette. Après inclusion en paraffine, deux coupes de 5 µm sont réalisées tous les 250 µm ; une pour une coloration en HE et l'autre pour IHC (AE1/AE3). À titre d'exemple, un ganglion de 1 cm de diamètre est coupé sur 5 × 8 niveaux.

Les ganglions du curage complémentaire éventuel sont analysés de manière conventionnelle : inclusion en paraffine, une coupe par ganglion et coloration à l'HE [13].

Cas particulier de l'injection sous AG

L'injection de radiotraceur en bloc opératoire pose deux problèmes, somme toute, assez simples à résoudre. D'une part, le circuit des produits radioactifs doit être pré-établi avec le concours de la cellule de radioprotection de l'établissement avec déclaration à l'Agence de Sûreté Nucléaire. En fin de procédure, un manipulateur en électroradiologie vient vérifier que la salle d'opération n'est pas contaminée par des résidus de sources radioactives. Il faut donc prendre comme précaution de ne pas aspirer le contenu pharyngolaryngé mais de tamponner la muqueuse avec des compresses qui seront mises en quarantaine dans un coin de la pièce, comme l'ensemble du matériel qui aura été en contact avec le radiotraceur.

L'autre point est la difficulté d'obtenir des clichés de lymphoscintigraphie, qui sont souhaitables pour des localisations de GS peu prévisibles. Il existe des gamma-caméras portables dont les premiers modèles étaient très rudimentaires et finalement peu pratiques. Des modèles récents semblent plus aboutis avec un prix toutefois élevé. Récemment un système de navigation 3D est en cours de commercialisation et pourra à terme offrir une plus value dans la recherche des « sites chauds », lorsque la technologie sera parfaitement au point. En pratique, les équipes qui ont l'expertise des injections sous AG, utilisent uniquement la sonde de détection portable avec une mise en évidence satisfaisante des GS sans réaliser de lymphoscintigraphie [14, 15].

Stratégie de traitement

Chirurgie

Il est recommandé de prélever au minimum 2 à 3 GS par patient pour garantir un échantillonnage ganglionnaire représentatif [16]. En cas de tumeur primitive du plancher ou de la langue antérieure, la distinction d'un GS immédiatement sous-mandibulaire est souvent impossible. Il est recommandé de prélever systématiquement le ganglion IA préglandulaire dans l'angle entre le rebord mandibulaire et la partie latérale du bord antérieur du muscle digastrique, ipsilatéral ou bilatéral s'il y a un marquage bilatéral. C'est parfois le seul GS positif et s'il n'est pas prélevé, le patient est exposé à un faux négatif et à une évolution sur ce ganglion [16]. Dans 10 % des cas, il existe des ganglions sentinelles dans plus de 3 niveaux ipsilatéraux, et dans moins de 5 % des cas il n'y a aucun GS retrouvé. Ces situations amènent à réaliser un curage de principe d'emblée.

En cas de positivité d'un GS, un curage ganglionnaire est réalisé aux niveaux I à IV pour un cancer de cavité buccale aux niveaux II à IV pour un pharynx ou II à IV et VI pour le pharyngo-larynx. Néanmoins, le diagnostic peropératoire par extemporanée a une sensibilité faible de 20 à 42 % [6, 17]. Ainsi, la majorité des curages sont effectués lors d'une reprise chirurgicale. Les données sur la morbidité d'un curage secondaire plusieurs jours après cervicotomie pour ganglion sentinelle manquent. Néanmoins, les auteurs s'accordent à penser qu'il s'agit d'une situation à risque de majoration des séquelles cervico-scapulaires du curage.

Radiothérapie

Après curage ganglionnaire, indiqué sur une positivité du GS, l'indication de radiothérapie est habituellement retenue, mais elle est laissée à l'appréciation de chacun. La positivité d'un GS a une réelle valeur pronostique péjorative et donc l'intensification du traitement semble logique [18].

Principaux résultats

Dans l'état actuel des données publiées (plus de 260 publications sur Pubmed), il est reconnu que :

- la technique du GS est réalisable dans les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx de petite taille (T1-T2) accessibles pour une injection sous anesthésie locale de radiotraceur [19] ;
- elle est réalisable également sous AG pour les tumeurs inaccessibles de l'oropharynx, du larynx et de l'hypopharynx [14] ;
- le statut du ganglion sentinelle est représentatif de celui des autres ganglions du cou [20] ;
- la précision du staging sur GS est supérieure à celle sur curage classique [6] ;
- le « gold standard » de l'analyse des GS reste l'anatomopathologie en coupes sériées avec immunohistochimie [21].

Néanmoins, aucune donnée publiée ne permet d'affirmer qu'une stratégie de traitement fondée sur l'analyse des GS donne des résultats comparables à ceux obtenus avec l'attitude classique en termes de contrôle oncologique, de séquelles et de coût.

Fiabilité de la technique des GS

Elle est évaluée sur des séries de patients qui ont eu une analyse des GS et un curage de principe avec comparaison des résultats histopathologiques. Deux principales méta-analyses récentes concluent à la validité de la technique.

Sur 766 patients issus de 26 articles retenus, la sensibilité pour toutes les tumeurs tête et cou est de 95 % (IC 95 % [91-99 %]) et la valeur prédictive négative (VPN) : de 96 % (IC 95 % [94–99 %]), avec 31 % des patients présentant un GS positif. Il y a moins de 2 % de faux négatifs : GS négatif et curage positif [15].

L'autre méta-analyse retrouve sur 21 articles retenus, regroupant 847 patients, une sensibilité de 93 % (IC 95 % [0,90–0,95 %]) et une VPN 0,88 à 1 [22].

Néanmoins, ces études comportent de nombreux biais liés à une différence de précision d'analyse entre les GS avec des coupes sériées et IHC et les ganglions non sentinelles avec quelques niveaux de coupe seulement.

Par ailleurs, dans les méta-analyses, il s'agit de regroupement de séries de petite taille chacune réalisée par des centres experts, ce qui ne permet pas de généraliser les résultats pour une pratique de routine « dans la vraie vie ». Ainsi, le taux de faux négatif est sous-estimé, et la VPN surestimée.

Dans une étude multicentrique hollandaise récente, la technique des GS est faite seule, sans curage systématique. La sensibilité est évaluée avec comme référence l'absence d'évolution cervicale, ce qui correspond à la finalité de la technique des GS. La sensibilité est de 80 % et la VPN de 88 %. Il y avait 5 rechutes sur 43 patients GS négatif soit

12 %, ce qui est relativement élevé par rapport aux données de la littérature. En effet, dans les cancers du plancher de bouche, le premier relais est souvent masqué par la radioactivité de la tumeur, d'autant plus que les doses utilisées étaient très élevées : 80 à 100 MBq et les ganglions du niveau Ia n'étaient pas systématiquement prélevés, ce qui est recommandé par plusieurs auteurs [16].

Le rattrapage était permis dans tous les cas sauf un. Les auteurs retrouvent une probabilité de survie comparable entre les patients avec et sans atteinte ganglionnaire. Ce qui est surprenant, puisque l'on aurait attendu un pronostic plus défavorable en cas de diffusion métastatique cervicale [23].

Malgré les différentes limites relevées dans les articles publiés, la technique des GS dans les cancers des VADS est valide sous réserve de rigueur et d'application des recommandations aux différentes étapes : sélection des patients, détection, prélèvement et analyse histopathologiques des GS.

Principales indications

Beaucoup de publications de grade faible mais aussi des méta-analyses prouvent la validité du staging ganglionnaire par la technique des ganglions sentinelles et ce quel que soit le site porteur de la tumeur primaire : cavité orale, oropharynx, larynx, hypopharynx.

L'indication la plus décrite est la tumeur T1-T2 de la cavité buccale et de l'oropharynx accessible à une injection locale. Les études sur les injections sous AG dans l'oropharynx inaccessible et le pharyngo-larynx montrent également des taux de sensibilité et VPN satisfaisants.

D'autres indications sont évoquées comme l'étude du cou après chirurgie cervicale [24] et le diagnostic ganglionnaire controlatéral à une tumeur cN+ ipsilatérale afin d'éviter une chirurgie et ou une radiothérapie bilatérale.

Enfin, lorsque la tumeur principale est traitée par radiothérapie ou RT-CT, le diagnostic sur les GS peut permettre l'épargne cervicale. Néanmoins, sur ces indications les données de la littérature sont limitées.

Amélioration du *staging* des patients

La précision du diagnostic de l'atteinte ganglionnaire sur GS est supérieure à celle sur curage classique [6, 25]. Sur une série de 50 patients, lorsque l'on considère le diagnostic sur GS comme test de référence, la sensibilité du diagnostic sur curage est de 50 % (9/1; 95 % CI 26,9-73,1) et la VPN de 78 % (95 % CI 61,9-88,8). 30 % des patients sont reclassés vers des stades plus élevés avec 9 cas (18 %) de pN0 qui deviennent pGS > ou 1 et 6 cas (12 %) de pN1 à pGS2. Les deux patients décédés de rechute ganglionnaire étaient pN0-pGS1 [6]. Ces données de pronostic doivent néanmoins être étudiées à plus grande échelle.

Critères prédictifs d'invasion des GS

Dans les tumeurs T1-T2 de la cavité buccale, toutes n'ont pas le même risque d'avoir un GS positif. Plusieurs facteurs sont retrouvés dont le site lingual, l'épaisseur de la tumeur de plus de 6 mm, et les emboles lymphatiques sur la tumeur [25].

D'autres critères tels que le front d'invasion non cohésif de la tumeur sont prédictifs de rechute locorégionale mais pas d'atteintes GS [2].

Valeur pronostique du statut pGS

Le GS est prédictif de la rechute locorégionale donc de la survie sans récidive [2].

Chez un patient GS positif, il existe une baisse significative de la probabilité de survie sans récidive si plus d'un GS est positif et également si sont associés dans le curage complémentaire des ganglions non sentinelles positifs en dehors du niveau porteurs de GS [2].

Impact du traitement décidé en fonction du statut du GS sur la survie et les suites fonctionnelles

En revanche, il n'y a pas d'étude de fort niveau de preuve publiée sur les résultats oncologiques et fonctionnels de la mise en pratique de la stratégie de traitement basée sur les GS. L'étude française multicentrique STIC 2007 nommée SentiMER ORL est une étude randomisée d'équivalence comparant la technique des GS dans les tumeurs T1-T2 N0 de la cavité orale et de l'oropharynx accessibles à une injection sous AL avec un curage classique [26]. Le critère de jugement principal est le contrôle ganglionnaire à 2 ans. Les critères secondaires sont les complications et le coût de chaque prise en charge. L'étude est fermée aux inclusions après avoir inclus 307 patients. Les derniers patients inclus auront atteint le recul de 2 ans en août 2015, date à laquelle les données seront exploitées. En cas de confirmation de l'équivalence oncologique et de la supériorité

médico-économique, la définition du traitement basée sur la technique du GS pourrait devenir un standard de traitement.

Évolutions technologiques

Nouveaux traceurs

L'utilisation de traceurs non radioactifs, émettant de la lumière proche infrarouge est en cours d'évaluation tel le vert d'indocyanine fluorescent. L'avantage principal serait la meilleure discrimination de GS proche du site primaire de l'injection et la facilité d'injection peropératoire, s'affranchissant des contraintes liées au contrôle de la radioactivité. Néanmoins, l'absence de microparticules colloïdes entraîne une diffusion rapide à des ganglions secondaires après les GS; de plus, il faut approcher des ganglions avec une épaisseur de tissus < 1 cm, ce qui rend le repérage transcutané difficile et oblige alors à être couplé à du technétium comme dans la technique classique [27, 28].

Diagnostic moléculaire peropératoire

La précision de l'analyse définitive en coupes sériées avec IHC ne peut pas être atteinte en routine en extemporanée, ce qui oblige à une réintervention dans près de 80 % des patients GS+ [21]. Les techniques d'analyse moléculaire rapide par RT-PCR ont été développées pour les cancers du sein, en ciblant la cytokératine 19 avec l'automate OSNA (Sysmex®). Pour les VADS, quelques essais ont été faits mais ne sont pas concluants [29, 30]. Il faudra attendre un développement spécifique des VADS avec les marqueurs adéquats qui ont été identifiés, tels le Pemphigus Vulgaris Antigen et le Squamous Cell Carcinoma Antigen [21, 31].

Conclusion

La technique des GS est fiable en termes de sensibilité et valeur prédictive négative dans toutes les localisations de carcinomes épidermoïdes des VADS, mais la stratégie de traitement basée sur l'analyse seule des GS doit être prouvée pour être validée comme une alternative au curage de principe dans les cous N0.

À retenir

- Une métastase occulte signifie un bilan préopératoire ganglionnaire négatif; cN0 et un statut histopathologique positif; pN+.
- Le statut pN+ regroupe des micrométastases dont la taille est comprise entre 200 µm et 2 mm et des macrométastases de plus de 2 mm.
- La présence de cellules tumorales isolées, < 200 µm est de signification pathologique inconnue.
- La technique du GS ne doit être proposée qu'en cas de cou cN0 : palpation et TDM injecté ou IRM ou échographie au minimum.
- Le diagnostic de l'invasion ganglionnaire cervicale par GS est fiable pour les tumeurs de la cavité orale et de l'oropharynx injectés sous AL, et également dans les tumeurs de l'oropharynx inaccessibles et le pharyngo-larynx injectés sous AG.
- La précision du diagnostic sur GS est supérieure à celle sur curage classique.
- Les études évaluant la mise en pratique de traitement basé sur le statut histopathologique des ganglions sentinelles n'ont pas un niveau de preuve suffisant.
- Sous réserve d'étude multicentrique prospective randomisée, telle que l'étude SentiMER-ORL, le niveau de preuve reste faible et ne permet pas de prouver l'utilité de cette technique en routine, même si de plus en plus d'équipes utilisent la technique comme standard de traitement.

Références

[1] Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis Cancer 1999 Dec 15; 86(12) : 2668–73.

[2] Gurney BAS, Schilling C, Putcha V, Alkureishi LW, Alvarez AJ, Bakholdt V, et al. Implications of a positive sentinel node in oral squamous cell carcinoma. Head Neck 2012 Nov; 34(11) : 1580–5.

[3] Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update : revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 Jul; 128(7) : 751–8.

[4] Tankéré F, Camproux A, Barry B, Guedon C, Depondt J, Gehanno P. Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers : a study of 137 cases. The Laryngoscope 2000 Dec; 110(12) : 2061–5.

[5] NCCN.org. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. Report No. : Version 2.2014. Available from : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#head-and-neck.

[6] Burcia V, Costes V, Faillie JL, Gardiner Q, de Verbizier D, Cartier C, et al. Neck restaging with sentinel node biopsy in T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer : Why and how? Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg 2010 Apr ; 142(4) : 592–7 e1.
[7] Kerrebijn JD, Freeman JL, Irish JC, Witterick IJ, Brown DH, Rotstein LE, et al. Supraomohyoid neck dissection. Is it diagnostic or therapeutic ? Head Neck 1999 Jan ; 21(1) : 39–42.
[8] Hicks WL, North JH, Loree TR, Maamoun S, Mullins A, Orner JB, et al. Surgery as a single modality therapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue. Am J Otolaryngol 1998 Feb ; 19(1) : 24–8.
[9] Inoue H, Nibu K-I, Saito M, Otsuki N, Ishida H, Onitsuka T, et al. Quality of life after neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006 Jun ; 132(6) : 662–6.
[10] Mücke T, Mitchell DA, Wagenpfeil S, Ritschl LM, Wolff K-D, Kanatas A. Incidence and outcome for patients with occult lymph node involvement in T1 and T2 oral squamous cell carcinoma : a prospective study. BMC Cancer 2014 ; 14 : 346.
[11] Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, Schmid S. Is there a role for positron emission tomography with 18 F-fluorodeoxyglucose in the initial staging of nodal negative oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Head Neck 2002 Apr ; 24(4) : 345–9.
[12] Alkureishi LWT, Burak Z, Alvarez JA, Ballinger J, Bilde A, Britten AJ, et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009 Nov ; 36(11) : 1915–36.
[13] Sloan P. Head and neck sentinel lymph node biopsy : current state of the art. Head Neck Pathol 2009 Sep ; 3(3) : 231–7.
[14] Lawson G, Matar N, Nollevaux M-C, Jamart J, Krug B, Delos M, et al. Reliability of sentinel node technique in the treatment of N0 supraglottic laryngeal cancer. The Laryngoscope 2010 Nov ; 120(11) : 2213–7.
[15] Thompson CF, St John MA, Lawson G, Grogan T, Elashoff D, Mendelsohn AH. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer : a meta-analysis. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg 2013 Jul ; 270(7) : 2115–22.
[16] Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, Steinert HC, MacDonald DG, Wittekind C, et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. Ann Surg Oncol 2005 Nov ; 12(11) : 919–24.
[17] Melkane AE, Mamelle G, Wycisk G, Temam S, Janot F, Casiraghi O, et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas : a 10-year experience. The Laryngoscope 2012 Aug ; 122(8) : 1782–8.
[18] Monroe mm, Lai SY. Sentinel lymph node biopsy for oral cancer : supporting evidence and recent novel developments. Curr Oncol Rep 2014 May ; 16(5) : 385.
[19] Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, Camilleri IG, Bessent RG, et al. The First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer and adoption of a multicenter trial protocol. Ann Surg Oncol 2002 May ; 9(4) : 406–10.
[20] Nieuwenhuis EJC, van der Waal I, Leemans CR, Kummer A, Pijpers R, Castelijns JA, et al. Histopathologic validation of the sentinel node concept in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Head Neck 2005 Feb ; 27(2) : 150–8.
[21] Garrel R, Dromard M, Costes V, Barbotte E, Comte F, Gardiner Q, et al. The diagnostic accuracy of reverse transcription-PCR quantification of cytokeratin mRNA in the detection of sentinel lymph node invasion in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma : a comparison with immunohistochemistry. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2006 Apr 15 ; 12(8) : 2498–505.
[22] Govers TM, Hannink G, Merkx MAW, Takes RP. Rovers mm. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx : a diagnostic meta-analysis Oral Oncol 2013 Aug ; 49(8) : 726–32.
[23] Flach GB, Bloemena E, Klop WMC, van Es RJJ, Schepman K-P, Hoekstra OS, et al. Sentinel lymph node biopsy in clinically N0 T1-T2 staged oral cancer : the Dutch multicenter trial. Oral Oncol 2014 Oct ; 50(10) : 1020–4.
[24] Flach GB, Broglie MA, van Schie A, Bloemena E, Leemans CR, de Bree R, et al. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in the previously treated neck. Oral Oncol 2012 Jan ; 48(1) : 85–9.
[25] Den Toom IJ, Heuveling DA, Flach GB, van Weert S, Karagozoglu KH, van Schie A, et al. Sentinel node biopsy for early-stage oral cavity cancer : the VU University Medical Center experience. Head Neck. 2014 Feb 20.
[26] Garrel R. Senti MER-ORL : Essai médico-économique randomisé comparant un curage ganglionnaire systématique à la technique du ganglion sentinelle, pour la prise en charge ganglionnaire, chez des patients ayant un cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx. [essai clos aux inclusions] [Internet]. Available from : http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques/details-etude?idFiche=879
[27] Bredell MG. Sentinel lymph node mapping by indocyanin green fluorescence imaging in oropharyngeal cancer - preliminary experience. Head Neck Oncol 2010 ; 2 : 31.
[28] Van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FPR, Keereweer S, Jansen JC, van der Velden L-A, et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping of the oral cavity in head and neck cancer patients. Oral Oncol 2013 Jan ; 49(1) : 15–9.
[29] Goda H, Nakashiro K, Oka R, Tanaka H, Wakisaka H, Hato N, et al. One-step nucleic acid amplification for detecting lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol 2012 Oct ; 48(10) : 958–63.
[30] Cortese S. Etude de marqueurs moléculaires pour le diagnostic d'envhissement ganlgionnaire des carcinomes épidermoïdes des VADS. Analyse par PCR quantative en temps réel et en OSNA. Nancy : Centre Alexis Vautrin, EA 4421 Nancy Université ; 2012.
[31] Solassol J, Burcia V, Costes V, Lacombe J, Mange A, Barbotte E, et al. Pemphigus vulgaris antigen mRNA quantification for the staging of sentinel lymph nodes in head and neck cancer. Br J Cancer 2010 Jan 5 ; 102(1) : 181–7.

Préservation d'organe : où en est-on ?

P. Céruse, A. Cosmidis

Le concept de stratégie médicale de préservation d'organe s'est développé à la fin des années 1980 dans le cadre des cancers du larynx et du sinus piriforme. C'est historiquement l'étude dite des « Vétérans » qui en a posé les bases. Cette étude randomisée comparait laryngectomie totale (LT) versus chimiothérapie d'induction (CI) suivie d'une radiothérapie (RT) chez les patients en réponse complète après 3 cycles de CI [1]. Par la suite, les autres protocoles de préservation d'organe ont été déclinés sur différents modes d'association de chimiothérapies, de thérapie ciblée et de radiothérapie, soit en séquentiel soit en concomitant. Mais dans tous les cas, l'évolution s'est plutôt faite vers une inflation thérapeutique dans le but d'augmenter le nombre de larynx préservés sans diminuer les survies.

Les résultats de ces études ont pu faire passer au second plan les stratégies chirurgicales de préservation d'organe qui doivent garder toute leur place dans l'arsenal thérapeutique. Les techniques chirurgicales ont elles aussi évolué tout comme les techniques d'imagerie, permettant de réaliser de plus en plus de laryngectomies partielles, de chirurgie transorale et de moins en moins de laryngectomies totales.

Vingt-cinq ans après cette révolution dans la prise en charge des cancers du larynx et de l'hypopharynx, les résultats sont-ils à la hauteur de nos attentes ? Que doit-on ou peut-on proposer à nos patients ?

Définition

La préservation d'organe est un concept qui n'est pas parfaitement défini. Dans certains essais en particulier nord-américain, un larynx préservé est un larynx en place, dans les essais européens en particulier français, un larynx préservé est un larynx en place *et* fonctionnel. Cette disparité de conception peut rendre difficile les évaluations et comparaisons entre deux bras d'une même étude et entre deux études. Pour ces raisons, il a été proposé par un panel d'experts internationaux que la préservation laryngée soit définie comme un larynx en place mais également fonctionnel 2 ans après la fin du traitement, les patients n'ayant ni trachéotomie, ni gastrostomie [2, 3].

Stratégies médicales de préservation d'organe

Les principales études et leurs résultats sont colligés dans le tableau 5.13. La première étude des « Vétérans » a permis de montrer qu'en traitant par radiothérapie exclusive les patients répondeurs complets après par 3 cycles de chimiothérapie d'induction par cisplatine 5FU (PF), il était possible de préserver 64 % des larynx avec des survies équivalentes à celles du bras laryngectomie total [1]. Mais la CI dans le cadre de la préservation d'organe ne semble pas diminuer le risque de décès comme l'a montré l'actualisation de la méta-analyse MACH-NC [4]. Quelques années plus tard, il a été montré que la RT concomitante avec du cisplatine 100 mg/m^2 (RTCT) toutes les 3 semaines était supérieure à la CI par PF, tant en termes de préservation d'organe et que les survies étaient meilleures dans les bras avec de la chimiothérapie [5–7]. Durant la même période, des essais ont montré que l'adjonction du docetaxel au PF (TPF) dans les protocoles de CI était supérieure par rapport au PF seul, en termes de préservation d'organe mais sans incidence sur les survies [8–10]. La place des thérapies ciblées comme le cetuximab reste à déterminer. Il est cependant montré qu'il y a moins de toxicités hématologiques et rénales dans les bras RT plus cetuximab que dans les bras RTCT après TPF d'induction, permettant une meilleure compliance au traitement avec des résultats identiques dans les 2 bras [11, 12]. Le rôle de la RTCT après CI n'est également pas clairement établi.

Stratégies chirurgicales de préservation d'organe

Bien que les premières laryngectomies partielles soient anciennes et contemporaines des premières laryngectomies totales décrites à la fin du XIXe siècle, elles font partie intégrante de notre arsenal de préservation d'organe [13]. De nombreuses variétés de laryngectomies partielles par voie externes (LPE) ont été décrites depuis, allant jusqu'aux laryngectomies subtotales avec cricopexie [14]. Depuis la première description dans les années 1970 de laryngecto-

Tableau 5.13. **Études randomisées de préservation d'organes et leurs résultats.**

Auteurs	n	Siège	Stade	Traitement	TPO	*p*	SG
Vétérans [1]	332	Larynx	III/IV	LT-RT vs PF-RT	64 %	nd	68 % à 2 ans 68 % ns
EORTC 24891 [31]	202	Hypopharynx	II/IV	LT-RT vs PF-RT	35 % à 5 ans	nd	43 % à 3 ans 57 % $p = 0{,}006$
GETTEC [32]	68	Larynx	III/IV	LT-RT vs PF-RT	41,6 %		84 % à 2 ans 69 % $p = 0{,}006$
RTOG 91-11 [5]	547	Larynx	III/IV	RT vs PF-RT vs RTCT	66 % à 5 ans 71 % 84 %	< 0,001 0,005	54 % à 5 ans 55 % 59 % ns
GORTEC 2000-01 [8]	235	Larynx Hypopharynx	III/IV	PF-RT vs TPF-RT	57 % à 3 ans 70 %	0,03	60 % à 3 ans 60 % ns
Posner [9]	166	Larynx Hypopoharynx	III/IV	PF-RTCT vs TPF-RTCT	32 % à 3 ans 52 %	0,07	57 % à 3 ans 40 % ns
TREMPLIN [11]	153	Larynx Hypopoharynx	III/IV	TPF-RTCT vs TPF-RTcet	87 % à 3 ans 82 %	ns	92 % à 18 mois 89 % ns
Prades [7]	71	Hypopharynx	III/IV	PF-RT vs RTCT	68 % à 2 ans 92 %	$p = 0{,}016$	47 % à 2 ans 51 % ns

TPO : taux de préservation d'organe ; SG : survie globale ; RTcet : radiothérapie avec cetuximab.

mies partielles par voie transorale au laser (LTL) [15], cette technique a progressivement remplacé la voie d'abord externe dans certaines indications. Après les années 1990, les indications se sont étendues de la corde vocale, au reste de l'endolarynx puis à la margelle laryngée et à l'hypopharynx avec des résultats carcinologiques qui semblent équivalents à ceux des LPE [16]. Les avantages sont nombreux : reprise alimentaire plus rapide, patients non trachéotomisés dans la majorité des cas, durées d'hospitalisation plus courtes et coût moindre [16–19]. Mais ces LTL sont techniquement difficiles à mettre en œuvre, en particulier pour les atteintes de la margelle laryngée et de l'hypopharynx, ce qui en a limité la diffusion. L'apparition de la chirurgie transorale robot assistée (TORA) a permis de lever un certain nombre de ces difficultés, rendant possible la réalisation de laryngectomies supraglottiques et de pharyngectomies partielles TORA jusque-là faites par voie externe par la majorité des équipes françaises [20–22]. Cette technique est encore en cours d'évaluation mais malgré un coût plus élevé comparée au laser, elle permet une reprise alimentaire rapide, une durée d'hospitalisation courte et évitent une trachéotomie chez la plupart des patients jusque-là opérés par voie externe [23]. Une stratégie de préservation combinant CI suivie d'une LPE sans traitement adjuvant a été également proposée chez les patients non accessibles d'emblée (ou de façon limite) à une LPE. Chez les patients partiellement répondeurs, le résidu tumoral était réséqué par LPE, sans altérer les taux de contrôle local par rapport à une laryngectomie totale ou une RT [24]. Cette stratégie n'a toutefois pas été validée prospectivement sur une large échelle.

Discussion

Les stratégies de préservation d'organe se sont considérablement diversifiées au cours de ces 10 dernières années. Le nombre de LT s'en est trouvé réduit, mais la survie globale à 5 ans des patients traités pour un cancer du larynx est en diminution, en tout cas aux États-Unis [25, 26]. Cette baisse de survie est parallèle à l'augmentation des prises en charge

médicale aux dépens d'une diminution des prises en charge chirurgicale. Il est difficile de ne pas s'interroger sur cette évolution qui n'existe pas dans les autres localisations. Il est donc primordial de garder les indications de préservation d'organe uniquement pour des patients et des tumeurs très bien sélectionnés. Des recommandations sur ce sujet ont été publiées. Elles ont fait l'objet d'un consensus d'un panel d'experts internationaux [2, 3]. Les critères retenus par les auteurs pour inclure un patient dans un *essai* de préservation d'organe sont :

- les patients ayant un carcinome du larynx (glottique/supraglottique) aussi bien que de l'hypopharynx (sinus piriforme/épilarynx) ;
- les patients ayant un carcinome T2/T3 non accessible à une chirurgie conservatrice, une atteinte du versant médial du cartilage thyroïde n'est pas une contre-indication ;
- cas particulier des patients ayant des adénopathies volumineuses ou multiples (N2/N3) avec une tumeur accessible à une chirurgie conservatrice, ils peuvent bénéficier d'un protocole médical de préservation d'organe compte tenu du fait d'une forte probabilité qu'une RTCT adjuvante soit nécessaire avec un risque de dysfonction laryngée post-thérapeutique si une LP était proposée.

Les critères de non-inclusion sont :

- les carcinomes T4a ;
- un âge supérieur à 70 ans doit faire poser la question de l'utilité d'un protocole de préservation d'organe, ce point doit être discuté au cas par cas en pratique ;
- une dysfonction laryngée préthérapeutique (trachéotomie, pneumopathie d'inhalation, alimentation entérale).

Ces critères ont été proposés pour les inclusions dans des essais, mais ils peuvent tout à fait être utilisés pour sélectionner les patients en pratique quotidienne.

Il est aussi important de faire une évaluation correcte et précoce de la réponse et de l'efficacité de ces protocoles, les recommandations des experts à ce sujet sont :

- après CI, la réponse doit être évaluée après 3 cures à moins d'une progression après la seconde cure, ce qui implique une évaluation clinique ORL entre chaque cure ;
- une réponse partielle est suffisante pour poursuivre le traitement médical, elle est définie comme une réponse radiologique supérieure ou égale à 50 % de la somme des deux plus grands diamètres perpendiculaires de la tumeur initiale ;
- la mobilité du larynx comme critère de réponse est laissé à discrétion des équipes. Ce critère prête à controverse mais beaucoup d'équipes considèrent que l'absence de remobilisation du larynx implique une laryngectomie totale ;
- après RTCT, la réponse doit être évaluée par une endoscopie et une imagerie comparative entre le 2e et le 3e mois.

En pratique, lorsqu'une LP ne peut pas être proposée, que le patient et/ou l'extension tumorale peuvent bénéficier d'une stratégie médicale de préservation d'organe deux standards sont proposables : RTCT ou CI avec TPF suivie d'une RT en fonction de la réponse à la CI. L'ajout du cetuximab ou de sels de platine à la RT après CI est en cours d'évaluation.

Le nombre de larynx préservé (en place) et le contrôle locorégional sont en faveur de la RTCT, bien que les résultats ne portent que sur une seule étude [5]. Cependant, il y a plus de décès inexpliqués dans le bras RTCT que dans le bras induction [6] et que les effets secondaires tardifs rapportés sont assez fréquents et sévères [27].

Le fait de pouvoir opérer les patients non répondeurs en territoire non irradié, de permettre une réduction tumorale et faciliter la tolérance et la faisabilité de la radiothérapie, ainsi que la diminution du risque de métastases à distance sont en faveur de la CI [28, 29]. Mais la CI ne semble pas avoir un impact aussi important sur les survies que la RTCT, sauf dans le cas particulier des carcinomes de l'hypopharynx pour lesquels la CI permet une réduction du risque de décès supérieure à la RTCT [30].

Conclusion

La préservation laryngée est une option thérapeutique qui doit être envisagée de façon systématique, mais il faut en respecter les indications sous peine d'obérer la survie des patients. Les indications de laryngectomie totale existent toujours, de nouveaux marqueurs et les thérapies ciblées seront peut-être susceptibles de les faire disparaître à l'avenir.

Références

[1] Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. The New England journal of medicine 1991 ; 324(24) : 1685–90.

[2] Lefebvre JL, Ang KK, Larynx Preservation Consensus P. Larynx preservation clinical trial design : key issues and recommendations-a consensus panel summary. Head & neck 2009 ; 31(4) : 429–41.

[3] Ang KK. Larynx preservation clinical trial design : summary of key recommendations of a consensus panel. The oncologist 2010 ; 15(Suppl 3) : 25–9.

[4] Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer Lancet 2000 ; 355(9208) : 949–55.

[5] Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. The New England journal of medicine 2003 ; 349(22) : 2091–8.

[6] Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11 : a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2013 ; 31(7) : 845–52.

[7] Prades JM, Lallemant B, Garrel R, Reyt E, Righini C, Schmitt T, et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by radiotherapy to concomitant chemoradiotherapy for laryngeal preservation in T3M0 pyriform sinus carcinoma. Acta Otolaryngol 2010 ; 130(1) : 150–5.

[8] Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst 2009 ; 101(7) : 498–506.

[9] Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, Shin DM, Cullen KJ, Winquist EW, et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324 : survival, surgery, and organ preservation. Ann Oncol 2009 ; 20(5) : 921–7.

[10] Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Hernandez JJ, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers : an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2013 ; 31(23) : 2854–60.

[11] Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation : the TREMPLIN randomized phase II study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2013 ; 31(7) : 853–9.

[12] Buiret G, Combe C, Favrel V, Pommier P, Martin L, Ecochard R, et al. A retrospective, multicenter study of the tolerance of induction chemotherapy with docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil followed by radiotherapy with concomitant cetuximab in 46 cases of squamous cell carcinoma of the head and neck. International journal of radiation oncology, biology, physics 2010 ; 77(2) : 430–7.

[13] Zeitels SM. Jacob Da Silva Solis-Cohen : America's first head and neck surgeon. Head & neck 1997 ; 19(4) : 342–6.

[14] Schwaab G, Kolb F, Julieron M, Janot F, Le Ridant AM, Mamelle G, et al. Subtotal laryngectomy with cricohyoidopexy as first treatment procedure for supraglottic carcinoma : Institut Gustave-Roussy experience (146 cases, 1974–1997). European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies 2001 ; 258(5) : 246–9.

[15] Strong MS, Jako GJ. Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continuous CO 2 laser. Ann Otol Rhinol Laryngol 1972 ; 81(6) : 791–8.

[16] Cabanillas R, Rodrigo JP, Llorente JL, Suarez C. Oncologic outcomes of transoral laser surgery of supraglottic carcinoma compared with a transcervical approach. Head & neck 2008 ; 30(6) : 750–5.

[17] Cabanillas R, Rodrigo JP, Llorente JL, Suarez V, Ortega P, Suarez C. Functional outcomes of transoral laser surgery of supraglottic carcinoma compared with a transcervical approach. Head & neck 2004 ; 26(8) : 653–9.

[18] Rodrigo JP, Suarez C, Silver CE, Rinaldo A, Ambrosch P, Fagan JJ, et al. Transoral laser surgery for supraglottic cancer. Head & neck 2008 ; 30(5) : 658–66.

[19] Gregoire V, Hamoir M, Rosier JF, Counoy H, Eeckhoudt L, Neymark N, et al. Cost-minimization analysis of treatment options for T1N0 glottic squamous cell carcinoma : comparison between external radiotherapy, laser microsurgery and partial laryngectomy. Radiother Oncol 1999 ; 53(1) : 1–13.

[20] O'Malley Jr BW, Weinstein GS, Hockstein NG. Transoral robotic surgery (TORS) : glottic microsurgery in a canine model. J Voice 2006 ; 20(2) : 263–8.

[21] O'Malley Jr BW, Weinstein GS, Snyder W, Hockstein NG. Transoral robotic surgery (TORS) for base of tongue neoplasms. The Laryngoscope 2006 ; 116(8) : 1465–72.

[22] Olsen SM, Moore EJ, Koch CA, Price DL, Kasperbauer JL, Olsen KD. Transoral robotic surgery for supraglottic squamous cell carcinoma. Am J Otolaryngol ; 2011.

[23] Mendelsohn AH, Remacle M, Van Der Vorst S, Bachy V, Lawson G. Outcomes following transoral robotic surgery : supraglottic laryngectomy. The Laryngoscope 2013 ; 123(1) : 208–14.

[24] Lecanu JB, Monceaux G, Perie S, Angelard B, St Guily JL. Conservative surgery in T3-T4 pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma : an alternative to radiation therapy and to total laryngectomy for good responders to induction chemotherapy. The Laryngoscope 2000 ; 110(3 Pt 1) : 412–6.

[25] Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, et al. Laryngeal cancer in the United States : changes in demographics, patterns of care, and survival. The Laryngoscope 2006 ; 116(9 Pt 2 Suppl 111) : 1–13.

[26] Cosetti M, Yu GP, Schantz SP. Five-year survival rates and time trends of laryngeal cancer in the US population. Archives of otolaryngology--head & neck surgery 2008 ; 134(4) : 370–9.

[27] Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer : an RTOG analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2008 ; 26(21) : 3582–9.

[28] Ma J, Liu Y, Huang XL, Zhang ZY, Myers JN, Neskey DM, et al. Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or locoregional control : a meta-analysis. Oral oncology 2012 ; 48(11) : 1076–84.

[29] Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2014 ; 32(25) : 2735–43.

[30] Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : a comprehensive analysis by tumour site. Radiother Oncol 2011 ; 100(1) : 33–40.

[31] Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer : preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group J Natl Cancer Inst 1996 ; 88(13) : 890–9.

[32] Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. Oral oncology 1998 ; 34(3) : 224–8.

Déflations thérapeutiques, intensifications thérapeutiques en cancérologie des VADS

C. Even, C. Le Tourneau

Les principes d'intensification et de déflation thérapeutiques n'ont de sens que si des sous-groupes de patients de pronostics différents sont identifiés au sein d'une même population. À l'heure actuelle, les référentiels de traitement des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (CEVADS) ne reposent que sur des caractéristiques cliniques (la classification TNM et l'âge) et histologiques en cas de chirurgie première (marges de résection et présence d'adénopathies en rupture capsulaire). Ainsi, les patients atteints d'un CEVADS de stade I et II ont un pronostic excellent avec un traitement unimodal, qu'il soit chirurgical ou par radiothérapie, et pour lesquels il est difficile d'envisager une déflation thérapeutique. Les patients atteints d'un CEVADS de stade IVC avec des métastases à distance ont un pronostic très péjoratif. Dans ces situations, plus que l'intensification thérapeutique, c'est la recherche de nouvelles molécules qui est primordiale. Les questions d'intensification et de déflation thérapeutiques ont tout leur sens pour les patients atteints de CEVADS localement avancés de stade III et IV (IVA et IVB) dont on sait que la moitié vont récidiver, que ce soit sous forme locorégionale ou à distance. Pendant longtemps, seules des stratégies d'intensification thérapeutique ont été évaluées. Des stratégies de déflation thérapeutique ne sont envisagées que depuis l'identification du statut HPV comme facteur de bon pronostic [1]. Nous aborderons donc dans ce chapitre les questions d'intensification et de déflation thérapeutique de façon séparée et uniquement pour les situations localement avancées de stade III et IV. Notre exposé focalisera sur les résultats des essais randomisés, étant donné la difficulté d'interpréter les résultats des essais non randomisés.

Intensifications thérapeutiques

Contexte

Les traitements de référence des CEVADS localement avancés de stade III et IV sont soit la chirurgie première suivie de radiothérapie ou de radio-chimiothérapie en cas de résection incomplète ou d'adénopathies en rupture capsulaire [2–4], soit la radio-chimiothérapie à base de cisplatine [5] ou de cetuximab en cas de contre-indication au cisplatine [6]. La chimiothérapie d'induction par la triple association cisplatine, 5-FU et docetaxel (TPF) est une option dans le cadre d'un programme de préservation laryngée étant donné la supériorité démontrée par rapport à la double association cisplatine et 5-FU [7, 8]. Plusieurs stratégies d'intensification thérapeutique ont été développées en vue d'améliorer la survie de ces patients. Ces stratégies incluent l'incorporation d'une thérapie ciblée en association avec la radio-chimiothérapie exclusive avec ou sans un traitement de maintenance, une chimiothérapie d'induction avant radio-chimiothérapie exclusive et la chimiothérapie préopératoire.

Essais cliniques

Tous les essais randomisés d'intensification thérapeutique consistant à ajouter une thérapie ciblée à un traitement de référence à base de radiothérapie ont consisté à ajouter un inhibiteur de l'EGFR chez des patients ayant toute localisation de CEVADS (tableau 5.14) [9–13]. Tous ces essais étaient des essais de phase II, à l'exception du RTOG 0522 qui était un essai de phase III. Trois de ces essais ont consisté à ajouter un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant l'EGFR au schéma standard par radiothérapie et cisplatine à haute dose pendant la durée de la radiothérapie mais également après pour deux d'entre eux [9–11], tandis que les deux autres essais ont consisté à ajouter le cetuximab à une radio-chimiothérapie par cisplatine [12], et à poursuivre le cetuximab pendant 12 semaines chez des patients traités par radiothérapie et cetuximab [13]. Le critère de jugement de ces essais était un critère de jugement intermédiaire s'appuyant sur la réponse objective. À noter qu'un des essais était restreint au sous-groupe de patients p16 négatifs. Aucun de ces essais n'a pu démontrer le bénéfice de l'ajout d'un inhibiteur de l'EGFR à un traitement à base de radiothérapie.

Trois essais ont évalué l'apport d'une chimiothérapie d'induction chez des patients ayant toute localisation de CEVADS, dans tous les cas par 3 cycles de TPF (tableau 5.14) [14–16]. Deux de ces essais étaient des essais de phase III,

Tableau 5.14. Essais randomisés d'intensification thérapeutique chez des patients atteints de cancers épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures localement avancés de stade III ou IV.

Localisation tumorale	Phase	Nombre de patients	Bras de référence	Bras expérimental	Critère de jugement principal	Résultat	Référence
Ajout d'une thérapie ciblée à un traitement standard à base de radiothérapie							
CEVADS	II	226	RT + cisplatine × 3	+ gefitinib pdt RT+2 ans	Contrôle locorégional	Négatif	[9]
CEVADS HPV-	II	67	RT + cisplatine × 3	+ lapatinib pdt RT jusqu'à progression	Taux de réponse complète	Négatif	[10]
CEVADS	II	204	RT + cisplatine × 3	+ erlotinib pdt RT	Taux de réponse complète	Négatif	[11]
CEVADS (RTOG 0522)	II	940	RT + cisplatine × 2	+ cetuximab pdt RT	Survie sans progression	Négatif	[12]
Oropharynx	II	91	RT + cetuximab	+ cetuximab pdt 12 semaines	Contrôle locorégional à 1 an	Négatif	[13]
Chimiothérapie d'induction							
CEVADS	II	101	RT + cisplatine+5FU × 2	+ TPF × 3 en induction	Taux de réponse complète radiologique	NP	[14]
CEVADS (essai PARADIGM)	III	145	RCT + cisplatine × 2	TPF × 3 + RT avec docetaxel ou carboplatine selon la réponse	Survie globale	Négatif	[15]
CEVADS inopérable	III	439	RCT + cisplatine × 3	+ TPF × 3 en induction	Survie sans progression	Négatif	[16]
CEVADS	III	421	RT + cisplatine-5FU × 2 ou cetuximab	+ TPF × 3 en induction	Survie globale	Positif	[17]
Chimiothérapie préopératoire							
Cavité buccale	III	256	chirurgie	+ TPF × 2 en préopératoire	Survie globale	Négatif	[18]
Cavité buccale	III	198	chirurgie	+ cisplatine + 5FU × 3 en préopératoire	Survie sans maladie	Négatif	[19]

CEVADS = carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures ; pdt = pendant ; RT = radiothérapie ; TPF = docetaxel + cisplatine + 5FU ; NP = non précisé.

avec la survie globale comme critère de jugement principal pour l'un d'entre eux. Tous les patients recevaient du cisplatine à haute dose dans le bras de référence mais sous des modalités différentes : 3 cycles pour l'un, 2 cycles pour l'autre et 2 cycles de cisplatine et 5FU pour le dernier. La chimiothérapie concomitante dans le bras expérimental était la même que dans le bras de référence, à l'exception de l'essai PARADIGM dans lequel la chimiothérapie concomitante était soit du carboplatine, soit du docetaxel en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction. Aucun de ces essais n'a démontré l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction par TPF chez ces patients. Il faut noter l'arrêt prématuré de l'essai PARADIGM pouvant expliquer l'absence de mise en évidence de différence de survie entre les différents groupes. D'autre part, nous attendons les résultats définitifs de l'étude de phase III présentée à l'ASCO 2014 par Ghi et al., qui semble montrer un bénéfice en survie globale d'une chimiothérapie d'induction par TPF chez des patients porteurs de CE de la cavité buccale, de l'oropharynx ou de l'hypopharynx [17]. Cependant, les patients

recevaient après l'induction une radiothérapie associée soit à du cetuximab, soit à du cisplatine à une dose totale inférieure à 200 mg/m^2.

Enfin, deux essais de phase III ont évalué l'apport d'une chimiothérapie préopératoire chez des patients ayant un CEVADS de la cavité buccale, l'un par 2 cycles de TPF et l'autre par 3 cycles de cisplatine et 5FU (tableau 5.14) [18, 19]. Le critère de jugement principal était la survie globale pour le premier et la survie sans maladie pour le second. Aucun de ces essais n'a pu démontrer l'intérêt d'une chimiothérapie préopératoire chez des patients ayant un CEVADS de la cavité buccale.

Discussion

Au total, aucun des schémas d'intensification thérapeutique utilisant des thérapies ciblées ou la chimiothérapie n'a démontré à ce jour un bénéfice quelconque chez des patients ayant un CEVDS avancé de stade III ou IV. Il est important de souligner que seul un essai a été réalisé que chez les patients HPV négatifs de moins bon pronostic que les patients HPV positifs [10]. Pour les autres essais, il n'est pas possible de savoir si le fait d'avoir mélangé des tumeurs HPV négatives et HPV positives a potentiellement dilué un effet qui aurait été plus marqué dans le sous-groupe des patients ayant une tumeur HPV négative de moins bon pronostic. En revanche, si les patients ayant un CEVADS HPV positif ont un meilleur pronostic, l'effet du tabagisme le plus souvent associé altère le pronostic. Les stratégies d'intensification représentent donc une priorité pour les tumeurs HPV négatives, mais ne doivent pas être écartées pour les tumeurs HPV positives pour autant. La biologie et le pronostic des tumeurs HPV négatives et positives étant très différents, il est maintenant bien établi que ces deux types de CEVADS doivent être évalués de façon séparée, en tenant compte du tabagisme associé.

À retenir

Aucune stratégie d'intensification thérapeutique n'a fait la preuve de son efficacité par rapport aux traitements standards à ce jour en dehors de la radio-chimiothérapie concomitante chez les patients ayant un CEVADS localement avancé de stade III ou IV.

Déflations thérapeutiques

Contexte

Le sous-groupe des patients ayant un CEVADS localement avancé de stade III ou IV lié à l'HPV ayant un meilleur pronostic que ceux ayant un CEVADS non lié à l'HPV, des stratégies de déflation thérapeutique ont logiquement été initiées chez ces patients. Ces stratégies de déflation thérapeutique peuvent consister en l'utilisation d'agents anticancéreux moins toxiques, en une diminution de la dose de chimiothérapie ou en une diminution des doses de radiothérapie. Une revue exhaustive de la littérature accompagnée d'une discussion très bien menée a été publiée récemment [20].

Essais cliniques

Aucun résultat d'essai randomisé n'a été publié à ce jour. Tous les essais sont en cours et réalisés chez des patients ayant des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx liés à l'HPV (tableau 5.15).

Tous les essais randomisés évaluant l'utilisation d'agents anticancéreux moins toxiques ont consisté à remplacer le cisplatine par le cetuximab en traitement concomitant de la radiothérapie. Ce choix repose sur l'idée que le cetuximab est mieux toléré que le cisplatine qui peut présenter une néphrotoxicité et une ototoxicité entre autres. Un seul essai randomisé en cours consiste à ne proposer qu'une radiothérapie seule au lieu d'une radio-chimiothérapie adjuvante chez des patients qui ont une indication théorique à une radio-chimiothérapie en raison d'adénopathies cervicales en rupture capsulaire. Enfin, un seul essai randomisé évalue une diminution de la dose de radiothérapie de la dose standard de 70 Gy à une dose de 56 Gy. Dans cet essai, les patients reçoivent une chimiothérapie d'induction dans les bras de traitement, bien que ce ne soit pas un traitement standard dans cette indication.

Discussion

La question d'une déflation thérapeutique chez des patients ayant un cancer de l'oropharynx lié à l'HPV se pose étant donné non seulement le bon pronostic global de ces patients mais également du fait de l'augmentation de leur incidence et du fait qu'il s'agit de patients plus jeunes pour

Tableau 5.15. Essais randomisés de déflation thérapeutique chez des patients atteints de cancers épidermoïdes de l'oropharynx liés à l'HPV localement avancés.

Stade tumoral	Phase	Nombre de patients	Bras de référence	Bras expérimental	Groupe	Référence
Remplacement du cisplatine par un inhibiteur de l'EGFR						
III–IV	III	706	RT + cisplatine × 3	RT + cetuximab	RTOG 1016	NCT01302834
III–IVa sauf N2b-N3 si > 10PA	III	304	RT + cisplatine × 3	RT + cetuximab	De-ESCALATE HPV	NCT01874171
III–IV sauf T4N3 et N2b-N3 si > 10PA	III	200	RT + cisplatine hebdomadaire	RT + cetuximab	Trans-Tasmanian oncology group	NCT01855451
Déflation de la dose de chimiothérapie						
T1–T4a avec marges saines & adénopathies cervicales en rupture capsulaire	III	496	Chirurgie puis RT + cisplatine hebdomadaire	Chirurgie puis RT	Université de Washington	NCT01687413
Déflation de la dose de radiothérapie						
III–IV < 20 PA dans les 20 dernières années & sans tabac dans les 2 dernières années	III	365	TPF × 3 puis RT 70 Gy + carboplatine ± cetuximab selon la réponse	TPF × 3 puis RT 56 Gy + carboplatine ± cetuximab selon la réponse	Mount Sinai School of Medicine	NCT01706939

CEVADS = carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures ; PA = paquets années ; RT = radiothérapie ; TPF = docetaxel + cisplatine + 5FU ; NP = non précisé.

qui les questions de qualité de vie sont peut-être encore plus importantes [21]. Cependant, il est nécessaire d'être particulièrement vigilant. En effet, une étude rétrospective canadienne a montré que le risque de métastases à distance demeurait particulièrement important pour les patients ayant une tumeur T4 ou un envahissement ganglionnaire N2b à N3, surtout s'ils n'avaient reçu qu'un traitement par radiothérapie exclusive [22]. De plus, l'importance du tabagisme associé au HPV dans les séries de tumeurs HPV-positives constitue un facteur péjoratif.

À retenir

Il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée qui ne justifie d'une déflation thérapeutique chez les patients atteints d'un CEVADS, y compris ceux qui sont liés à l'HPV.

Conclusions

La question de l'intensification thérapeutique demeure tout à fait pertinente pour les patients ayant un CEVADS localement avancé de stade III ou IV étant donné le risque élevé de récidive. Étant donné les échecs des stratégies néoadjuvantes et préopératoires ainsi que des stratégies d'intensification de la radio-chimiothérapie avec les inhibiteurs de l'EGFR, il semble difficilement envisageable qu'elles ne soient efficaces sans l'introduction d'agents anticancéreux ayant d'autres mécanismes d'action que le ciblage de l'EGFR. La question de déflation thérapeutique semble séduisante pour les patients atteints de CEVADS liés à l'HPV bien sélectionnés, avec néanmoins le risque de diminuer la survie sans récidive si la sélection n'était pas complètement appropriée, comme ce que nous avons pu observer avec les programmes de préservation laryngée. Les résultats d'essais thérapeutiques en cours permettront de confirmer ou d'infirmer la pertinence d'une telle approche.

Références

[1] Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010; 363 : 24–35.

[2] Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004; 350 : 1937–44.

[3] Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004; 350 : 1945–52.

[4] Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers : a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). Head Neck 2005; 27 : 843–50.

[5] Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 2009; 92 : 4–14.

[6] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354 : 567–78.

[7] Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. platin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med 2007; 357 : 1695–704.

[8] Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med 2007; 357 : 1705–15.

[9] Gregoire V, Hamoir M, Chen C, Kane M, Kawecki A, Julka PK, et al. Gefitinib plus cisplatin and radiotherapy in previously untreated head and neck squamous cell carcinoma : a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Radiother Oncol 2011; 100 : 62–9.

[10] Harrington K1, Berrier A, Robinson M, Remenar E, Housset M, de Mendoza FH, et al. Randomised Phase II study of oral lapatinib combined with chemoradiotherapy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : rationale for future randomised trials in human papilloma virus-negative disease. Eur J Cancer 2013; 49 : 1609–18.

[11] Martins RG, Parvathaneni U, Bauman JE, Sharma AK, Raez LE, Papagikos MA, et al. Cisplatin and radiotherapy with or without erlotinib in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2013; 31 : 1415–21.

[12] Ang KK, Zhang QE, Rosenthal DI, Nguyen-Tan P, Sherman EJ, Weber RS, et al. A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas (HNC). J Clin Oncol 2011; 29 : (suppl; abstr 5500).

[13] Mesía R, Rueda A, Vera R, Lozano A, Medina JA, Aguiar D, et al. Adjuvant therapy with cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx : results from a randomized, phase II prospective trial. Ann Oncol 2013; 24 : 448–53.

[14] Paccagnella A1, Ghi MG, Loreggian L, Buffoli A, Koussis H, Mione CA, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer : a phase II randomized study. Ann Oncol 2010; 21 : 1515–22.

[15] Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM) : a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14 : 257–64.

[16] Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, et al. randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. Ann Oncol 2014; 25 : 216–25.

[17] Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Foa P, Cossu Rocca M, Verri E, et al. Concomitant chemoradiation (CRT) or cetuximab/RT (CET/RT) versus induction Docetaxel/ Cisplatin/5-Fluorouracil (TPF) followed by CRT or CET/RT in patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (LASCCHN). A randomized phase III factorial study (NCT01086826). J Clin Oncol 2014; 32(5 s) (suppl; abstr 6004).

[18] Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, Guo W, William Jr WN, Sun J, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 2013; 31 : 744–51.

[19] Bossi P, Lo Vullo S, Guzzo M, Mariani L, Granata R, Orlandi E, et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OCSCC : long-term results of a randomized phase III trial. Ann Oncol 2014; 25 : 462–6.

[20] Mirghani H, Amen F, Blanchard P, Moreau F, Guigay J, Hartl DM, et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma : Ongoing trials, critical issues and perspectives. Int J Cancer [epub ahead of print on March 13, 2014].

[21] Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. J Clin Oncol 2013; 31 : 4550–9.

[22] O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, Waldron J, Zhao H, Perez-Ordonez B, et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. J Clin Oncol 2013; 31 : 543–50.

Aspects gériatriques des cancers des VADS

E. Paillaud, M. Laurent, L. Brugel

Les cancers des VADS : un cancer fréquent chez la personne âgée

Le vieillissement de la population dans les pays occidentaux et l'augmentation de l'incidence des cancers avec l'âge (dix fois plus élevée après 65 ans) expliquent la part croissante des malades âgés atteints de cancer. Actuellement, en Europe et aux États-Unis, plus de 60 % des nouveaux cas de cancers surviennent chez des personnes de plus de 65 ans et près d'un tiers surviennent chez des personnes de 75 ans ou plus [1]. Les projections indiquent que cette proportion atteindra 50 % en 2050. Il en est de même pour les cancers des VADS dont l'incidence augmente avec l'âge, on estime ainsi que près de 50 % des patients au moment du diagnostic ont plus de 65 ans. La prise en charge des patients âgés va donc constituer une part croissante dans la pratique quotidienne en cancérologie des VADS. Cependant, malgré la proportion importante de la population de personnes âgées atteintes de ces cancers, celle-ci est sous-représentée dans les essais cliniques qui établissent les normes de soins en oncologie [2]. Par exemple, dans la récente méta-analyse des 93 essais cliniques de chimiothérapie dans le cancer des VADS, seuls 692 des 17 346 patients inclus (4 %) avaient plus de 70 ans [3]. Ainsi, les résultats de ces essais peuvent ne pas être applicables à des patients âgés.

Caractères histologiques particuliers des cancers des VADS chez la personne âgée

Le carcinome épidermoïde est la nature histologique de loin la plus fréquente des cancers des VADS. Chez les personnes âgées, on relève une incidence plus importante des carcinomes verruqueux, sous-type de carcinome épidermoïde dont l'évolutivité est moins rapide et dont le potentiel métastatique est bien moindre. Le bilan de la pathologie reste identique, mais la prise en charge tiendra compte de la lenteur d'évolution de la lésion liée à la nature même du cancer.

Les traitements du cancer des VADS : des traitements lourds sans validation spécifique chez le sujet âgé

La chirurgie et la radiothérapie sont les principales modalités utilisées pour le contrôle local de ces tumeurs, seules ou combinées, associées ou non à la chimiothérapie ou au cetuximab (thérapie ciblée), en fonction de la localisation et du stade. Le traitement de ces tumeurs présente un double enjeu : contrôler la tumeur et préserver les fonctions respiratoire, phonatoire et de la déglutition [4]. La chirurgie d'exérèse des tumeurs des VADS est souvent lourde et mutilante atteignant les fonctions de base dans la vie sociale que sont la phonation et la déglutition, les altérant de façon transitoire ou définitive (laryngectomie totale, exérèse mandibulaire, glossectomie…). Le recours aux techniques de reconstruction per- ou postopératoire limite ces séquelles mais la plupart du temps elles alourdissent et allongent le temps opératoire, ce qui pose un problème chez les patients âgés et limite leur réalisation dans cette population. La chirurgie de la personne âgée nécessite le plus souvent une prise en charge multidisciplinaire en raison de l'existence fréquente de comorbidités associées. Elle nécessite donc une coordination parfaite entre les intervenants pour éviter les retards de prise en charge thérapeutique. Enfin, il faut tenir compte du caractère le plus souvent lent de la cicatrisation physiologique lié à l'âge et secondaire à la polymédication (anticoagulants…). La radiothérapie avec les nouvelles techniques d'hyperfractionnement a permis une amélioration des résultats en termes de contrôle local et même de survie globale [5], mais au prix d'effets secondaires tardifs invalidants [6]. L'utilisation de la radiothérapie conformationnelle, puis de l'IMRT, a permis de diminuer progressivement les séquelles de ces traitements et notamment l'hyposialie. Cependant, ce problème reste majeur dans cette population déjà largement exposée aux problèmes salivaires de par l'existence fréquente d'une polymédication, le manque d'hydratation et le syndrome sec physiologique lié à l'âge. La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie a également permis

une amélioration de la survie et du contrôle local [3], mais au prix d'une toxicité précoce et tardive accrue. Tous ces schémas thérapeutiques ont été quasi-exclusivement validés chez l'adulte entre 30 et 65 ans. Les patients âgés sont généralement exclus des essais cliniques, du fait de l'âge et/ou de la présence de comorbidités. Il en résulte un manque de données scientifiques permettant d'approcher la meilleure stratégie thérapeutique dans cette population. En effet, en dépit des recommandations de ne pas inclure de limite d'âge dans les grandes études prospectives, la plupart des essais randomisés récents de traitement multimodal des cancers des VADS publiés ont un âge médian inférieur à 60 ans [7].

À l'heure actuelle, il n'existe, à notre connaissance, aucun essai thérapeutique dédié aux sujets âgés et le consensus actuel est qu'il n'existe aucun argument scientifique pour traiter les patients âgés selon des schémas différents de ceux utilisés chez les patients plus jeunes [7]. Cependant, notre pratique quotidienne nous démontre souvent le contraire. Récemment, deux méta-analyses des cancers des VADS épidermoïdes ont montré une amélioration de la survie par augmentation de l'intensité de la radiothérapie soit par hyperfractionnement, soit par ajout d'une chimiothérapie concomitante, excepté chez les sujets âgés de plus de 70 ans [3, 5]. Nous constatons aujourd'hui des différences sur les modalités de traitement des cancers des VADS appliquées chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes. Notamment, les pratiques usuelles conduisent aujourd'hui à une diminution avec l'âge (au-delà de 65 ans) des indications d'association radio-chimiothérapie [7].

Importance de la comorbidité associée et de l'hétérogénéité du vieillissement

Les comorbidités sont fréquentes chez les patients atteints d'un cancer des VADS. Elles impactent la décision de traitement et le pronostic [8]. La présence de comorbidités, notamment cardiaques et respiratoires, est un facteur prédictif indépendant de risque de complications thérapeutiques, entre autres postopératoires [9, 10]. Or, les patients âgés ont des comorbidités importantes qui sont associées à un risque plus élevé de toxicité et/ou de complications des traitements locorégionaux ainsi qu'à un moins bon pronostic [10–14]. Il en résulte un besoin fréquent d'adapter le plan de traitement pour diminuer les effets indésirables potentiels, avec parfois un risque de traitement insuffisant ou de « sous-traitement ». La question que se pose régulièrement le spécialiste d'organe est : ce patient âgé peut-il recevoir le traitement standard maximal et comment prévenir les complications ? Plusieurs études ont récemment souligné la nécessité d'une évaluation médicale exhaustive avant décision thérapeutique, chez les personnes âgées [7, 15].

L'hétérogénéité de la population âgée en termes de comorbidités et d'état fonctionnel peut expliquer en grande partie la difficulté d'établir des recommandations standardisées de prise en charge. En effet, le vieillissement est un processus multifactoriel complexe, extrêmement variable d'un individu à l'autre. Physiologiquement, le vieillissement est caractérisé par une perte progressive de la tolérance aux stress, due à la diminution des réserves fonctionnelles de nombreux organes. Médicalement, le vieillissement s'accompagne d'une forte incidence des pathologies chroniques (comorbidité) et des syndromes gériatriques (démence, incontinence, escarres, chutes, dénutrition, iatrogénie). Il est aussi caractérisé par des changements fonctionnels, socio-économiques et cognitifs. L'âge civil ne peut, à lui seul, définir l'état de santé d'un patient, son espérance de vie supposée ou encore la tolérance d'un traitement agressif. L'isolement social, une perte d'autonomie, une dénutrition, un trouble cognitif, une dépression, ou encore des comorbidités souvent multiples et responsables d'une polymédication sont autant d'éléments qui peuvent compromettre le traitement antitumoral chez le malade âgé.

Cancers VADS du sujet âgé : l'intérêt potentiel de l'intervention gériatrique

L'évaluation gériatrique approfondie (EGA) (Comprehensive Geriatric Assesment ou CGA) développée par les gériatres est une évaluation multidimensionnelle de l'état de santé comprenant l'évaluation des comorbidités, de l'état fonctionnel, de l'état nutritionnel, du statut cognitif et psychologique, des paramètres sociaux, et des médicaments [16]. L'EGA utilise des échelles validées en gériatrie pour produire un inventaire des problèmes médico-psycho-sociaux qui sert à élaborer un plan personnalisé de soins et un suivi médical gériatrique (tableau 5.16). Une méta-analyse Cochrane a montré que cette approche globale médicale et environnementale, complétée par une intervention multidisciplinaire, améliorait la survie, l'état

Tableau 5.16. Évaluation gériatrique approfondi et ses outils d'évaluation.

Domaines	Outils d'évaluation	Références
Statut fonctionnel	Activités de la vie quotidienne (ADL)	Katz et al., 1963 Lawton et al., 1969
Mobilité/ Risque de chutes	Chutes au cours des 6 ou 12 derniers mois Appui monopodal Get up and go test timed	Lamb et al., 2005 Vellas et al., 1997 Podsialo et al., 1991
Statut nutritionnel	Mini nutritional assessment (MNA) Perte de poids depuis 3 et 6 mois Indice de masse corporelle	Guigoz et al., 1997
Statut cognitif	Mini Mental State Examination (MMSE)	Folstein et al., 1975
Humeur	Geriatric Depression Scale (GDS)	Yesavage et al., 1983
Comorbidités	Cumulative Illness Rating Scale – Geriatrics Nombre de médicaments/jour	Linn et al., 1968

fonctionnel, diminuait les hospitalisations et l'institutionnalisation des patients âgés atteints de pathologies non cancéreuses [17].

Dans une étude récente de Pottel et al. [18] comprenant 100 patients âgés de plus de 65 ans atteints d'un cancer épidermoïde des VADS éligibles pour une radiothérapie curative première ou adjuvante associée ou non à la chimiothérapie, 71 % étaient jugés vulnérables avant traitement sur la présence d'au moins deux domaines atteints de l'EGA et 88 % après un mois de radiothérapie associée ou non à la chimiothérapie. La polypathologie était fréquente et d'origine le plus souvent cardiaque, vasculaire et respiratoire. Un patient âgé sur deux présentait une altération de leur état fonctionnel et nutritionnel avant traitement antitumoral. 28 % des patients présentaient des troubles de la marche et de l'équilibre et 17 % étaient dépressifs.

Au cours des dix dernières années, l'EGA a été proposée comme un outil d'aide à la décision thérapeutique et de prise en charge chez les patients âgés atteints de cancer [19]. En estimant les chances de survie d'un patient et en détectant les comorbidités, l'EGA peut être un élément-clé pour choisir les modalités thérapeutiques des patients âgés atteints d'un cancer des VADS. Plusieurs études récentes suggèrent son utilité en termes d'aide à la décision thérapeutique [20] et de prédiction des événements indésirables [21] tels qu'un risque accru de décès précoce [22], de toxicité sévère de la chimiothérapie [23], de non-réalisation du traitement [24], de complications postopératoires et de perte d'autonomie brutale [25]. La Société Internationale d'Onco-Gériatrie (SIOG) recommande actuellement d'effectuer une EGA à tout patient âgé vulnérable atteint d'un cancer [19]. Aucun essai randomisé étudiant l'utilité de l'EGA dans cancer du sujet âgé n'a été à ce jour réalisé ; cependant, un essai randomisé contrôlé en deux groupes parallèles, multicentrique est en cours dans le cancer des VADS chez le sujet âgé [26]. Dans le groupe expérimental de cette étude, les patients auront, en plus des soins habituels, une EGA initiale et un suivi gériatrique [26]. L'objectif principal de cet essai est d'évaluer l'impact de l'EGA et du suivi gériatrique sur la survie, l'état fonctionnel et nutritionnel des patients âgés de 70 ans ou plus atteints d'un cancer des VADS. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact de l'EGA et du suivi gériatrique sur la décision de traitement, les toxicités des traitements, la survie sans progression et la qualité de vie. Le critère de jugement principal est un critère composite associant le décès, la perte d'autonomie et la dénutrition à 6 mois. Les principaux critères secondaires sont la décision de traitement, les toxicités et les complications des traitements, la survie sans progression et la qualité de vie à 6 mois, 1 et 2 ans.

Une évaluation en deux temps : place des outils de dépistage de la fragilité

Tous les patients âgés atteints d'un cancer des VADS ne nécessitent pas une évaluation gériatrique approfondie. La première étape du processus repose sur l'identification des patients âgés fragiles par un test de dépistage réalisé par le cancérologue ou l'infirmière de consultation. Plusieurs échelles ou scores de fragilité ont été développés. Dans la revue récente de la SIOG comprenant l'analyse de 44 articles étudiant l'utilisation de 17 outils de dépistage chez les personnes âgées atteintes d'un cancer [27], les trois outils les plus souvent utilisés sont G8, la version Flemish du Triage Risk Screening Tool (fTRST) et Vulnerable Elders Survey-13 (VES 13). Le questionnaire G8 est probablement le plus utilisé à l'heure actuelle et sa pertinence a été validée en France parmi les patients âgés cancéreux candidats à une première ligne de chimiothérapie [28] ou traités par différentes modalités de traitement [29]. Ce questionnaire repose sur 8 questions, chacune offrant un score selon la

Tableau 5.17. Questionnaire G8 : outil de dépistage de la fragilité des personnes âgées prises en charge pour un cancer.

Items	Scores
Perte d'appétit	0. Sévère 1. Modérée 2. Aucune
Perte de poids	0. Plus de 3 kg 1. Ne sait pas 2. Entre 1 et 3 kg 3. Aucune
Mobilité	0. Confiné au lit ou fauteuil 1. Se déplace à l'intérieur mais pas à l'extérieur 2. Sort
Problème neuro-psychologique	0. Démence ou dépression sévère 1. Démence ou dépression légère ou modérée 2. Pas de démence
IMC (kg/m^2)	0. < 19 1. 19–21 2. 21–23 3. > 23
> 3 médicaments	0. Oui 1. Non
Santé subjective	0. Moins bonne 0,5. Ne sait pas 1. Aussi bonne 2. Meilleure
Âge	0. > 85 ans 1. 75–85 ans 2. < 75 ans

*Le score est égal à la somme des scores obtenus pour chaque question. Si le score ≤ à 14/18, une évaluation gériatrique est recommandée.

réponse. En cas de score total du G8 inférieur ou égal à 14, une consultation avec un oncogériatre est recommandée afin de préciser les domaines de fragilité, d'adapter les traitements et de mettre en place des actions correctives.

L'outil G8 (tableau 5.17) et le VES 13 ont été étudiés et comparés dans une population de 51 sujets âgés atteints d'un cancer VADS. Le G8 a montré sa supériorité au VES13 pour identifier les patients qui nécessiteraient une EGA. En effet la sensibilité et la spécificité du VES13 et du G8 étaient respectivement 57,1 % et 100 % pour le VES-13 (cut-off = 3) et 85,7 % et 75,0 % pour le G8 (cut-off = 14) [30].

L'Institut National du Cancer recommande l'utilisation de ce test de dépistage pour tout patient cancéreux de plus de 70 ans. C'est un outil simple, facile d'utilisation, qui permet de repérer les patients qui bénéficieront le plus d'une évaluation gériatrique approfondie.

Références

[1] Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. J Clin Oncol 2009; 27 : 2758–65.

[2] Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials : known problem, little progress. J Clin Oncol 2012; 30 : 2036–8.

[3] Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Metaanalysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 2009; 92 : 4–14.

[4] Cojocariu OM, Huguet F, Lefevre M, Périé S. Prognosis and predictive factors in head-and-neck cancers. Bull Cancer 2009; 96 : 369–78.

[5] Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer : a meta-analysis. Lancet 2006; 368 : 843–54.

[6] Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C. Andersen E, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head-and-neck : DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. Lancet 2003; 362 : 933–40.

[7] VanderWalde NA, Fleming M, Weiss J, Chera BS. Treatment of older patients with head and neck cancer : a review. Oncologist 2013; 18 : 568–78.

[8] Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel Jr EL. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. JAMA 2004; 291 : 2441–7.

[9] Alho OP, Hannula K, Luokkala A, Teppo H, Koivunen P, Kantola S. Differential prognostic impact of comorbidity in head and neck cancer. Head Neck 2007; 29 : 913–8.

[10] Datema FR, Ferrier MB, van der Schroeff MP. Baatenburg de Jong RJ. Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. Head Neck 2010; 32 : 728–36.

[11] Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, Samet JM, Rozier RG, Garcia I, et al. Comorbidity and survival of elderly head and neck carcinoma patients. Cancer 2001; 92 : 2109–16.

[12] Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP, et al. Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. Ann Surg Oncol 2007; 14 : 1449–57.

[13] Merlano MC, Monteverde M, Colantonio I, Denaro N, Lo Nigro C, Natoli G, et al. Impact of age on acute toxicity induced by bio- or chemo-radiotherapy in patients with head and neck cancer. Oral Oncol 2012; 48 : 1051–7.

[14] Milet PR, Mallet Y, El Bedoui S, Penel N, Servent V, Lefebvre JL. Head and neck cancer surgery in the elderly–Does age influence the postoperative course ? Oral Oncol 2010; 46 : 92–5.

[15] Ortholan C, Benezery K, Dassonville O, Poissonnet G, Bozec A, Guiochet N, et al. A specific approach for elderly patients with head and neck cancer. Anticancer Drugs 2011; 22 : 647–55.

[16] Caillet P, Laurent M, Bastuji-Garin S, Liuu E, Culine S, Lagrange JL, et al. Optimal management of elderly cancer patients : usefulness of the Comprehensive Geriatric Assessment. Clinical Interventions in Aging 2014; 9 : 1–16.

[17] Ellis G, Whitehead MA, O'Neill D, Langhorne P, Robinson D. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. Cochrane Database Syst Rev 2011; 7 : CD006211.

[18] Pottel L, Lycke M, Boterberg T, Pottel H, Goethals L, Duprez F, et al. Serial comprehensive geriatric assessment in elderly head and neck cancer patients undergoing curative radiotherapy identifies evolution of multidimensional health problems and is indicative of quality of life. Eur J Cancer Care 2014 ; 23 : 401–12.

[19] Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer. J Clin Oncol 2014 Jul 28.

[20] Caillet P, Canoui-Poitrine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer : ELCAPA study. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 3636–42.

[21] Puts MT, Santos B, Hardt J, Monette J, Girre V, Atenafu EG, et al. An update on a systematic review of the use of geriatric assessment for older adults in oncology. Ann Oncol 2014 ; 25 : 307–15.

[22] Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, Hoppenreys L, Blanc JF, Ceccaldi J, et al. Functional decline in older patients with cancer receiving first-line chemotherapy. J Clin Oncol 2013 ; 31 : 3877–82.

[23] Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, Lichtman SM, Gajra A, Bhatia S, Katheria V, Klapper S, Hansen K, Ramani R, Lachs M, Wong FL, Tew WP. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer : a prospective multicenter study. J Clin Oncol ; 29 : 3457-65.

[24] Laurent M, Paillaud E, Tournigand C, Caillet P, Le Thuaut A. Lagrange Jl et al. ELCAPA Study Group Assessment of solid cancer treatment feasibility in older patients : a prospective cohort study The oncologist 2014 ; 19 : 275–82.

[25] Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 1829–34.

[26] Brugel L, Laurent M, Caillet P, Radenne A, Durand-Zaleski I, Martin M, et al. Impact of comprehensive geriatric assessment on survival, function, and nutritional status in elderly patients with head and neck cancer : protocol for a multicentre randomised controlled trial (EGeSOR). BMC Cancer 2014 ; 14 : 427.

[27] Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients : an update on SIOG recommendations † ; Ann Oncol. 2014 Jun 16.

[28] Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M. el al. Screening older cancer patients : first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol 2012 ; 23 : 2166–72.

[29] Liuu E, Canouï-Poitrine F, Tournigand C, Laurent M, Caillet P, Le Thuaut A, et al. Accuracy of the G-8 geriatric-oncology screening tool for identifying vulnerable elderly patients with cancer according to tumour site : the ELCAPA-02 study. J Geriatr Oncol 2014 ; 5 : 11–9.

[30] Pottel L, Boterberg T, Pottel H, Goethals L, Noortgate NVD, Duprez F, et al. Determination of an adequate screening tool for identification of vulnerable elderly head and neck cancer patients treated with radio(chemo)therapy. J Geriatr Oncol 2012 ; 3 : 24–32.

Grandes controverses actuelles en cancérologie des voies aéro-digestives supérieures

F. Janot, J. Lacau St Guily

Les controverses médicales opposent des médecins qui mettent en avant des arguments scientifiques solides, mais qui conduisent à des opinions divergentes. Cela est aussi vrai pour la prise en charge des cancers des voies aéro-digestives supérieures.

Il faut distinguer la notion de controverses de la notion « d'option thérapeutique ». Il est en effet reconnu que, dans une situation clinique donnée, le médecin puisse proposer plusieurs traitements de référence. Ceci ne veut pas dire cependant que ces traitements sont équivalents. On peut proposer des traitements différents, à la condition que les survies soient proches et que les avantages et inconvénients soient clairement expliqués au patient. Ainsi, devant toute tumeur de petite taille, ou de taille moyenne, on peut discuter une option chirurgicale, ou bien une option de radiothérapie, potentialisée ou non. La seule controverse pourrait être sur la façon plus ou moins objective de présenter au patient les différentes options thérapeutiques, mais ce n'est pas ici le sujet.

Il faut également distinguer la notion de controverse du problème de la mise en œuvre de techniques nouvelles, en cours de validation : en effet, une technique nouvelle doit être expérimentée par plusieurs équipes. Ces techniques peuvent avoir des indications différentes au départ. Il s'agit-là d'une recherche clinique qui est légitime, à la condition d'être encadrée et dont les résultats doivent être analysés puis soumis à la communauté médicale, pour que ces nouvelles techniques trouvent leur place dans l'arsenal thérapeutique.

En cancérologie ORL, l'avancée thérapeutique majeure, incontestable et incontestée des dernières décennies est

la potentialisation de la radiothérapie par la chimiothérapie. Cette avancée conduit à trois grandes controverses au cœur actuellement de la cancérologie des voies aéro-digestives supérieures :

- la chimiothérapie d'induction a-t-elle encore une place dans le traitement initial des cancers ORL ?
- comment et à qui proposer une potentialisation de la radiothérapie ?
- avec l'apparition des traitements ciblés basés sur l'analyse moléculaire des tumeurs, quelles stratégies devons-nous maintenant adopter pour progresser ?

La chimiothérapie d'induction dans le traitement initial

La place de la chimiothérapie première, ou d'induction, dans le traitement initial, reste un débat depuis les années 1980. Certaines équipes proposaient, et continuent à proposer, systématiquement une chimiothérapie première du fait des taux élevés de réponse. Pour ces équipes, ces taux de réponses importants à la chimiothérapie ont deux avantages potentiels :

- améliorer le contrôle de la maladie ;
- adapter le traitement local, en proposant un traitement différent aux bons et aux mauvais répondeurs.

Ces deux notions font l'objet de polémiques, et nous allons présenter les arguments développés de part et d'autre.

Arguments contre l'amélioration du contrôle de la maladie par la chimiothérapie d'induction

Très peu d'études randomisées ont montré un avantage à la chimiothérapie première en termes de survie. La grande méta-analyse sur données individuelles, effectuée sous la direction de Bourrhis et Pignon, a semblé clore le débat [1]. Elle montrait clairement que la chimiothérapie n'apportait de bénéfice que lorsqu'elle était effectuée de façon concomitante à la radiothérapie : bénéfice à 5 ans de 8 %, hautement significatif, alors qu'il n'était que de 2 % et non significatif au plan statistique pour l'induction. La première publication (63 essais, 10 700 patients) laissait tout de même planer un doute vis-à-vis de la chimiothérapie d'induction : les protocoles de chimiothérapie d'induction étudiés dans la méta-analyse utilisaient souvent des protocoles anciens, sans sels de platine, alors que les radio-chimiothérapies concomitantes utilisaient des chimiothérapies modernes, à base de sels de platine. Dans la première méta-analyse, quand on ne prenait en compte que les associations cisplatine et 5FU, il était intéressant de noter un bénéfice significatif de 5 % à 5 ans pour les traitements d'induction (15 essais, 2 500 patients). L'actualisation de la méta-analyse en 2009 [2] a porté sur 87 essais et 16 500 patients. Pour la survie globale, cette actualisation a confirmé un bénéfice de 6,5 % à 5 ans, significatif pour le concomitant, et l'absence de bénéfice pour l'induction. Mais contrairement à la première méta-analyse, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les traitements d'induction comportant l'association cisplatine-5FU, et l'ensemble des protocoles de chimiothérapie d'induction. La différence entre chimio-radiothérapie concomitante et chimiothérapie d'induction est liée à l'amélioration du contrôle local : 10 % d'amélioration du contrôle locorégional à 5 ans pour le concomitant, versus seulement 1 %, pour l'induction. En revanche, le risque métastatique reste peu amélioré par le concomitant (2,5 %) alors que l'amélioration est un peu plus marquée pour l'induction (4,3 %).

Arguments pour l'amélioration du contrôle de la maladie par la chimiothérapie d'induction

Même si l'actualisation de la méta-analyse n'a pas confirmé que l'association cisplatine pouvait apporter un bénéfice en induction, elle n'a pas étudié l'association cisplatine-5FU-Taxotère®. Les équipes françaises ont comparé l'association cisplatine-5FU à l'association cisplatine-5FU-Taxotère® dans le cadre de la préservation laryngée, et ont montré l'intérêt de la trithérapie pour la préservation laryngée [3]. Une méta-analyse, portant sur 6 essais avec plus de 2 000 patients, a montré la supériorité pour la survie de cette triple association par rapport à l'association cis platine 5FU : en survie globale, amélioration de 7,4 % à 5 ans, avec une amélioration à la fois du contrôle locorégional de 7,3 % et des métastases à distance de 5 % [4].

Ces résultats encourageants du TPF n'ont pas fait pencher la balance du côté de la chimiothérapie d'induction, même si les résultats des traitements de référence restent encore modestes dans les formes avancées. En effet, la chimiothérapie d'induction, du fait de sa toxicité et des doses cumulatives de cisplatine, compromet la réalisation de la radio-chimiothérapie. Or, que ce soit d'emblée ou en postopératoire, la radio-chimiothérapie concomitante reste l'association la mieux validée. Les études évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie première (Decide, Paradigm,

Hitt, Pacagnella) avant une radio-chimiothérapie sont, ou bien très discutables au plan méthodologique, ou bien en défaveur de l'induction [5]. Il semble tout de même rester une place pour les patients à très fort risque métastatique, à la condition que l'état général permette de donner à la fois la chimiothérapie d'induction, et aussi la radio-chimiothérapie. Dans les cancers de la cavité buccale, où le traitement local reste chirurgical, l'essai randomisé chinois [6] évaluant l'intérêt de 2 cycles de TPF avant la chirurgie ne retrouve aucun bénéfice à proposer une chimiothérapie d'induction avant l'association chirurgie suivie de radiothérapie, mais ouvre la discussion pour les patients avec important envahissement ganglionnaire initial.

En dehors des patients à fort risque métastatique, les possibilités d'adapter le traitement local en fonction de la réponse à la chimiothérapie, surtout quand le traitement prévu est mutilant, reste donc probablement le meilleur argument pour les équipes proposant une chimiothérapie première.

Arguments pour la modification du traitement local en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction

C'est avant tout éviter une chirurgie lourde chez les bons répondeurs. Cette attitude est validée dans le cadre de la préservation laryngée pour les tumeurs du pharyngo-larynx, même si les équipes nord-américaines ont choisi de proposer d'emblée une radio-chimiothérapie. Mais cette décision des équipes nord-américaines s'est faite sur la base d'une étude randomisée ne comportant pas l'association cisplatine-5FU-Taxotère® [7]. En France, cette attitude de décider une chirurgie mutilante ou une radiothérapie en fonction de la réponse au TPF reste l'attitude de référence dans les tumeurs avancées du pharyngo-larynx [3]. Le choix entre un traitement local par chirurgie ou par radiothérapie pourrait probablement se faire dans d'autres localisations, en particulier dans les tumeurs oropharyngées ulcéro-infiltrantes. Mais il n'y a jamais eu d'étude randomisée pour valider cette attitude.

Les autres arguments en faveur d'une modification du traitement local sont plus marginaux, car ne touchent que des sous-groupes très sélectionnés de patients : dans certaines tumeurs laryngées initialement « limites » entre une chirurgie partielle et une chirurgie mutilante, certaines équipes ont proposé avec succès une chirurgie partielle à la place d'une chirurgie mutilante chez les bons répondeurs ; pour les tumeurs de la cavité buccale, où le traitement reste chirurgical quelle que soit la réponse à la chimiothérapie, la simple application des protocoles de radiothérapie postopératoire (en fonction des limites d'exérèse et des signes de gravité histologiques) font qu'il y a moins de radiothérapie postopératoire après chimiothérapie d'induction, car il y a moins de signe de gravité histologique imposant la radiothérapie postopératoire. Cette diminution de la radiothérapie postopératoire ne diminue pas la survie des patients [8].

Arguments contre la modification du traitement local en fonction de la réponse à la chimiothérapie

En termes de préservation d'organe, il est plus simple et moins coûteux de proposer directement une radio-chimiothérapie concomitante, avec chirurgie de rattrapage en cas d'échec. Quand on sait d'emblée que le traitement local sera chirurgical, il ne faut pas modifier le type de chirurgie car la réponse à la chimiothérapie ne se fait pas de façon centripète, mais laisse de petits îlots de cellules résistantes à la chimiothérapie. Même si une chimiothérapie première peut permettre à certains patients d'éviter soit la chirurgie, soit la radiothérapie postopératoire, le problème est que, pour les patients qui doivent recevoir une radio-chimiothérapie, la potentialisation de la radiothérapie est toujours plus difficile s'il y a eu chimiothérapie d'induction.

Cette controverse sur la chimiothérapie d'induction est bien illustrée par la lettre « d'accompagnement » de la méta-analyse sur TPF versus PF, intitulée de façon assez polémique « bonne réponse, mauvaise question » [9]. Après une discussion sur la méthodologie, le commentaire de fond est finalement le suivant : à quoi cela sert-il d'améliorer la chimiothérapie d'induction, puisque de toute façon la radio-chimiothérapie est le traitement de référence des cancers des voies aéro-digestives supérieures ? Ce commentaire traduit bien l'attitude dominante aux États-Unis : en dehors de la cavité buccale, et de quelques indications de chirurgie par voie endoscopique dans l'endolarynx, c'est la radio-chimiothérapie qui est le traitement de référence dans les cancers avancés, et c'est la radio-chimiothérapie, et non la chimiothérapie d'induction, qu'il faut chercher à améliorer. Cette controverse de fond porte donc avant tout sur la stratégie : faut-il en arriver à l'attitude nord-américaine (radio-chimiothérapie pour pratiquement tous les patients, avec chirurgie de rattrapage en cas d'échec), ou bien cela a-t-il du sens de chercher à toujours mieux sélectionner par chimiothérapie première les patients qui doivent bénéficier d'une chirurgie ? Cette question est d'autant plus importante que de nouvelles associations de chimiothérapie voient le jour,

en particulier les associations chimiothérapie classique-traitements ciblés, qui vont encore améliorer les résultats obtenus par le TPF. Des études dans ce sens ont été présentées au congrès de l'ASCO 2014 [10], et c'est aussi ce que l'intergroupe GETTEC-GORTEC-GERCOR veut évaluer avec l'association platine-taxane-afatinib.

Comment et à qui proposer une potentialisation de la radiothérapie ?

La radio-chimiothérapie concomitante a changé en profondeur la prise en charge des cancers des voies aéro-digestives supérieures. Mais il faut être précis sur les protocoles de radio-chimiothérapie, comme le souligne la discussion de la méta-analyse actualisée : il y a une nette amélioration des résultats quand la radiothérapie est associée au cisplatine à dose suffisante, ou bien à des polychimiothérapies comportant des sels de platine avec du 5FU. En revanche, quand la radiothérapie est associée à une monothérapie autre que le cisplatine, ou encore avec du cisplatine à faible dose, les résultats sont nettement inférieurs [2]. Or, chez nos patients fragiles, chez qui on choisit une radio-chimiothérapie pour éviter une chirurgie lourde, on voit très souvent des associations radiothérapie-carboplatine, sans 5FU, et plus souvent encore l'association radiothérapie-cetuximab. Cette association radiothérapie-cetuximab, qui est devenue la radio-chimiothérapie de référence chez les patients ORL fragiles et qui est de plus en plus souvent proposée du fait de sa faible toxicité, est un vrai sujet de controverse.

Arguments en faveur de l'association radiothérapie-cetuximab

Ils reposent sur une seule étude randomisée comparant radiothérapie-cetuximab à radiothérapie seule, l'étude de Bonner qui comportait 60 % d'oropharynx [11]. Il est intéressant de noter que le bénéfice de la radiothérapie-cetuximab par rapport à la radiothérapie seule était net dans la population des oropharynx, dont une proportion importante est liée à l'HPV ; ce bénéfice était en revanche très faible dans la population des pharyngo-larynx. Cependant, une étude par sous-groupe n'était pas prévue, et l'association radiothérapie-cetuximab a été validée pour l'ensemble des cancers ORL.

Il y a aussi eu une phase 2 randomisée (Tremplin) qui comparait l'association radiothérapie-cisplatine à l'association radiothérapie-erbitux dans la sous-population des cancers pharyngo-laryngés ayant bien répondu à une chimiothérapie d'induction par TPF, dans le cadre de la préservation laryngée. Le taux de préservation laryngée était comparable pour les deux protocoles [12].

Arguments en défaveur de l'association radiothérapie-cetuximab dans les cancers ORL non liés à l'HPV

On sait qu'un pourcentage important de carcinomes oropharyngés est lié à l'HPV, ce qui a poussé à réinterpréter les résultats de l'étude Bonner en fonction du statut p16, marqueur intermédiaire des cancers liés à l'HPV. Les résultats ont été présentés à l'ASCO 2014 [13] : gain net en faveur de l'association RT-cetuximab pour les cancers de l'oropharynx p16 positifs, gain beaucoup moins net pour les cancers p16 négatifs et les autres localisations. Cependant, ces données rétrospectives doivent être interprétées avec précaution, car on comprend mal l'action d'un traitement ciblant le récepteur à l'EGF dans le cas d'une carcinogenèse liée à l'HPV, où le récepteur à l'EGF ne semble pas jouer un rôle aussi important que dans la carcinogenèse liée au tabac.

Par ailleurs, dans la phase 2 randomisée Tremplin comparant directement radiothérapie-cisplatine et radiothérapie-cetuximab [12], on ne peut pas dire que les traitements soient équivalents : d'une part, il s'agissait d'une sous-population hautement sélectionnée de cancers du pharyngo-larynx ayant bien répondu à la chimiothérapie, d'autre part, même dans cette très petite série, on voit plus d'échecs carcinologiques chez les patients traités par radiothérapie-cetuximab, même si une toxicité moins importante permet de mieux rattraper ces échecs.

Quoi qu'il en soit, la potentialisation de la radiothérapie par cetuximab ne repose que sur une seule étude. Cette étude pose elle-même beaucoup de questions non résolues, et pourrait suggérer que cette association serait surtout bénéfique à un sous-groupe de patients définis sur des critères biologiques définissant un type de carcinogenèse (carcinomes liés à l'HPV). En pratique, chez les patients HPV-, on ne devrait pas proposer une association radiothérapie-cetuximab, sur un simple argument de facilité d'administration et de meilleure

tolérance, et l'association radiothérapie-sels de platine à doses efficaces doit rester la référence. Ce qui est source de controverse, c'est qu'on propose une radio-chimiothérapie en se basant sur des résultats obtenus par une potentialisation avec du cisplatine, et que, bien souvent, on utilise une association radiothérapie-cetuximab, qui n'a ni la même efficacité, ni le même niveau de preuve. Un essai du GORTEC (2007-01) a fait ainsi l'objet d'une vive controverse : il évalue l'apport d'une chimiothérapie concomitante (par carboplatine et 5FU) à l'association radiothérapie-cetuximab ; alors que tous les patients pourraient bénéficier d'une potentialisation efficace et démontrée (par carbo et 5FU), la moitié d'entre eux ne bénéficient pas de cette potentialisation quand ils sont randomisés dans le bras radiothérapie-cetuximab.

Peut-on proposer d'autres modalités de potentialisation de la radiothérapie pour les patients ne pouvant pas recevoir l'association radiothérapie-cisplatine à dose efficace ?

La réponse est oui, au moins en théorie. Alors que les arguments en faveur de l'association radiothérapie-cetuximab sont faibles pour les patients HPV-, il existe des arguments très forts pour proposer une radiothérapie hyperfractionnée, comme l'a montré la méta-analyse sur le fractionnement [14]. Cette méta-analyse, portant sur 15 essais et 6 515 patients, retrouve un bénéfice de 8 % à 5 ans pour l'hyperfractionnement, ce qui est comparable à la potentialisation par le cisplatine, alors qu'il n'est que de 2 % pour la radiothérapie accélérée. Ces résultats sont indiscutables du fait du grand nombre d'essais et de patients analysés. Ils sont très intéressants, car le bénéfice ne s'accompagne pas des séquelles tardives de l'association radiothérapie-cisplatine. Mais l'hyperfractionnement se heurte au principe de réalité : les centres de radiothérapie sont déjà saturés et ont déjà dû mettre en œuvre des techniques complexes comme l'IMRT. Dans ce contexte, ils peuvent difficilement augmenter le nombre de séances, alors qu'il n'existe pas de remboursement spécifique et que la tendance est plutôt à l'hypofractionnement dans d'autres types tumoraux. Cette difficulté pratique explique ce qui est observé dans la vie réelle : la modification de fractionnement n'est pratiquement jamais proposée, d'autant plus que la facilité est de proposer l'association radiothérapie-cetuximab.

Quelles stratégies pour progresser ?

Avec l'arrivée des nouveaux traitements ciblés et de la médecine « de précision », basée sur les caractéristiques moléculaires des tumeurs, les phases 3 restent-elles la meilleure façon de progresser ?

Arguments pour continuer à lancer des phases 3

Toutes les discussions que nous venons de présenter sur la place de la chimiothérapie sont basées sur des études de phases 3. Elles resteront toujours indispensables pour décider des traitements de référence, sur des bases solides.

Arguments contre les phases 3

Nous sommes arrivés à un point où il est impossible de progresser, ou alors très faiblement, avec les techniques actuelles de chimiothérapie et de radiothérapie, surtout si on ne cherche pas les caractéristiques biologiques qui pourraient permettre de mieux cibler les traitements. L'essai 3 bras du GORTEC, qui a mobilisé les équipes pendant 7 ans, pour randomiser 840 patients, n'a pas montré d'avantage au « boost » concomitant ou à la radiothérapie très accélérée [15]. La conclusion a été que la radio-chimiothérapie classique, sans modification de fractionnement restait le traitement le plus efficace, pour l'ensemble des patients. On peut donc se poser la question de l'intérêt d'un tel effort, qui a mobilisé l'énergie de tout un groupe pendant aussi longtemps. La même question va se poser au sujet du futur essai de préservation laryngée, SALTO, qui est un vrai sujet de controverses. Est-il vraiment utile de comparer, pendant des années, des stratégies de préservation laryngée différentes, mais donnant des résultats globaux de toute façon très proches ? On peut penser que les stratégies resteront de toute façon choisies en fonction de la localisation tumorale (larynx ou hypopharynx), du caractère fixé ou non des tumeurs, et surtout des habitudes des centres.

Ne serait-il pas plus intéressant d'évaluer les stratégies en fonction de caractéristiques biologiques, ou encore des stratégies radicalement nouvelles, plutôt que de continuer à comparer des techniques anciennes ? Les techniques d'analyses moléculaires à haut débit (telles que puces à ADN de type CGH array, séquençage haut débit de nouvelle génération…) montrent que plus d'un tiers des patients ORL présente des altérations de grandes voies métaboliques accessibles à un traitement ciblé innovant.

Les anomalies moléculaires actionnables les plus fréquentes concernent les récepteurs de type ErbB dont l'EGFR, la voie PI3K/Akt/mTOR, la voie de signalisation des FGF/FGFR, les cyclines et kinases dépendantes des cyclines ou encore la voie NOTCH [16, 17]. Le congrès de l'ASCO 2014 a montré que l'immunothérapie, avec les anti-PD1, ouvrait la voie à des stratégies nouvelles [18]. Ces stratégies auront-elles le même intérêt dans les cancers à fort risque métastatique comme les hypopharynx, que dans les cancers à pronostic avant tout local comme les endolarynx ? Et quelles batteries d'examens biologiques nouvelles doivent être mises en place ?

Nous avons la possibilité en France d'une recherche biologique active, avec des technologies de pointe : CGH array pour comparer les expressions géniques, NGS pour détecter les mutations, *whole exome sequencing* pour analyser d'ensemble du génome, transcriptome pour analyser les altérations d'expression des ARNm. Utiliser ces techniques avec des traitements innovants, dans le cadre d'études de phase 2, voire de phase 2 randomisées, est peut-être la priorité.

Mais la recherche de facteurs biologiques sera aussi probablement source de nouvelles controverses à venir. Ainsi, il existe pour les cancers ORL un facteur biologique de bon pronostic, le statut HPV. Corrélé à des facteurs cliniques (stade TNM, et intoxication tabagique), il permet de définir des groupes de très bon pronostic après traitement par radio-chimiothérapie. Cela fait consensus pour toutes les équipes, même s'il faudra se mettre d'accord sur les techniques permettant d'affirmer qu'un cancer est bien lié à l'HPV. Le simple statut imunohistochimique p16 positif étant insuffisant pour affirmer cette relation, il y a un consensus à l'heure actuelle pour adopter un des deux algorithmes retrouvant dans la tumeur soit de l'ADN et de l'ARN d'HPV oncogène, soit une p16 positive et de l'ADN d'un HPV oncogène, l'un ou l'autre permettant d'affirmer une tumeur viro-induite (l'ADN de l'HPV étant associé à son expression objectivée par l'ARN ou la p16). Mais la controverse va porter sur la conduite à tenir : faut-il chercher à améliorer encore le pronostic des patients, ou bien faut-il chercher à diminuer les séquelles thérapeutiques par une déflation thérapeutique ?

La majorité des essais étudient si des traitements moins agressifs que la radiothérapie potentialisée par cisplatine pourraient donner des résultats carcinologiques comparables, mais en diminuant les séquelles et en améliorant la qualité de vie. Remplacer le cisplatine par le cetuximab, ou diminuer les doses de radiothérapie chez les bons répondeurs à la chimiothérapie sont les stratégies les plus logiques, et actuellement à l'étude. Mais on peut se demander si la question est pertinente : chez les cancers liés à l'HPV, on observe quand même environ 20 % de décès liés au cancer, ce qui est faible par rapport aux cancers ORL liés au tabac, mais reste élevé par rapport aux cancers de bon pronostic. Surtout, même si le contrôle locorégional est nettement meilleur, le risque métastatique à distance est comparable aux autres cancers ORL, et reste la cause principale de décès [19]. Les études ne devraient-elles pas plutôt porter sur la diminution de ce risque métastatique ? Quand on interroge les patients, leur demande est toujours de bénéficier du traitement donnant les meilleures chances de guérison.

L'analyse de facteurs biologiques permettant de déterminer des sous-groupes de patients qui peuvent bénéficier d'une prise en charge spécifique n'abolira donc pas les controverses, mais les portera à un tout autre niveau, pour le bénéfice des patients.

Conclusion

Les traitements médicaux restent au centre des controverses : débuter un traitement par une chimiothérapie pour déterminer le traitement local, ou encore miser sur la radiothérapie potentialisée pour tous les patients sont de véritables choix stratégiques qui engagent l'avenir. Pour les chirurgiens ORL, ces choix ne seront pas sans conséquence : resterons-nous acteurs de la décision thérapeutique initiale en participant à la sélection des patients qui doivent bénéficier d'une chirurgie première, soit par la réponse à la chimiothérapie, ou bien en fonction de caractéristiques biologiques ? Serons-nous capables d'analyser avec lucidité les progrès des traitements non chirurgicaux ? Ou bien devrons-nous nous cantonner à rattraper chirurgicalement les échecs locaux de traitements décidés par les autres spécialistes ? Ces controverses engagent l'avenir de notre spécialité.

Nous pensons qu'il est primordial que nos équipes se lancent dans des travaux de recherches coordonnées au sein des groupes coopérateurs, pour mieux définir les sous-groupes de patients qui doivent bénéficier de tel ou tel traitement. La création de l'intergroupe GETTEC-GORTEC-GERCOR va dans ce sens, et l'intergroupe a besoin du dynamisme et de la participation d'un maximum d'équipes, et en particulier des équipes chirurgicales qui ne doivent pas laisser aux autres spécialités le monopole de la recherche clinique en cancérologie ORL.

Références

[1] Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. Lancet 2000 ; 355 : 949–55.

[2] Pignon JP, Le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Metananalysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : An update on 93 randomized trials on 17,346 patients. Radiother Oncol 2009 ; 92 : 4–14.

[3] Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst 2009 ; 101 : 498–506.

[4] Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-cisplatine-Fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers : an individual patient data meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. J Clin Oncol 2013 ; 31 : 2854–60.

[5] Budach W, Boelke E, Kammers K, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy as treatment of unresected locally advanced head and neck cancer squamous cell cancer (HNSCC) : A meta-analysis of randomized trials. In : ASCO meeting abstracts Jun 11 ; 2014. p. 6012.

[6] Zhong L, Zhang C, Ren G, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 2013 ; 6 : 744–51.

[7] Forastiere A, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003 ; 349 : 2091–8.

[8] Licitra L, Grandi C, Guzzo M, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer ; a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 327–33.

[9] Forastiere A, Adelstein D, Manola J. Induction chemotherapy meta-analysis in head and neck cancer : right answer, wrong question. J Clin Oncol 2013 ; 23 : 2844–6.

[10] Dietz A, Flentje M, Hagen R, et al. Induction chemotherapy (IC) docetaxel (T), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF), or TP followed by concomitant boost radiotherapy (R) with or without cetuximab (E) for functional organ preservation (FOP) of resectable laryngeal and hypopharyngeal cancer (LHSCC) : First results of the phase II randomized DeLOS-II study. In : ASCO meeting abstracts. Jun 11, 2014. p. 6016.

[11] Bonner J, Harari P, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006 ; 534 : 567–78.

[12] Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or biotherapy for larynx preservation. J Clin Oncol 2013 ; 7 : 853–9.

[13] Rosenthal D, Harari P, Giralt P, et al. Impact of p16 status on the results of the phase III cetuximab (cet)/radiotherapy (RT). In : ASCO meeting abstracts ; Jun 11, 2014. p. 6001.

[14] Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionnated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer : a meta-analysis. Lancet 2006 ; 368 : 843–54.

[15] Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02) : an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2012 ; 13 : 145–53.

[16] Stransky N, Egloff AM, Tward A, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. Science 2011 ; 333 : 1157–60.

[17] Agrawal N, Frederick M, Pickering C, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. Science 2011 ; 333 : 1154–6.

[18] Seiwert T, Burtness B, Weiss J, et al. A phase Ib study of MK-3475 in patients with human papillomavirus (HPV)-associated and non-HPV-associated head and neck (H/N) cancer. In : ASCO meeting abstracts Jun 11 ; 2014. p. 6011.

[19] Mirghani H, Amen F, Blanchard P, et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma : ongoing trials, critical issues and perspectives. Int J Cancer 2015 ; 136 : 1494–503.

Chapitre 6

Aspects organisationnels

PLAN DU CHAPITRE

Technologies de la communication et cancérologie ORL. Dossier communicant en cancérologie, télémédecine

N. Fakhry, N. Resseguier

La télémédecine fait partie de la télésanté qui regroupe l'ensemble des sites et portails que l'on trouve sur internet, en tout ou partie liés à la santé. Ces différents sites proposent des prestations variées telles que : conseils, recommandations, articles médicaux, forums, bulletins d'information, dossiers médicaux en ligne. La télémédecine a ouvert de nombreuses perspectives en permettant l'échange rapide d'information entre médecins (dossier communiquant en cancérologie, RCP en visioconférence, télédiagnostic, actes thérapeutiques), entre médecins et patients ou entre patients entre eux.

Le dossier communiquant en cancérologie

Contexte réglementaire

Le dossier communiquant en cancérologie (DCC) est un outil innovant qui a été proposé dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de cancer (intégré dans la mesure 34 du Plan Cancer 2003–2007 « Assurer d'ici 2007 l'existence d'un dossier communiquant au sein de chaque réseau de cancérologie », dans la mesure 18 du Plan Cancer 2009–2013 « Partager les données médicales entre professionnels de santé », ainsi que dans l'objectif 2 du Plan Cancer 2014–2019 « Garantir la qualité et la sécurité des prises en charge ») [1]. Sept régions pilotes ont été initialement définies pour expérimenter la mise en place du DCC ; la généralisation à l'ensemble du territoire sera possible via un cadre d'interopérabilité défini par l'ASIP Santé (Agence des Systèmes d'Information Partagés de Santé) [2].

Objectifs

Le DCC se présente comme un support de la coordination des prises en charge des patients atteints de cancer. Ses principaux objectifs ont été définis comme :

- améliorer la prise en charge coordonnée et personnalisée du patient avant, pendant et après la phase aiguë du traitement, en association avec le médecin traitant et le patient ;
- renforcer la qualité de la prise en charge ;
- et mettre à disposition des informations pour les acteurs de la santé publique et les professionnels de santé.

Éléments constitutifs

Les éléments à informatiser pour constituer le DCC concernent principalement les documents standardisés du parcours du patient en cancérologie : proposition thérapeutique (fiche issue de la réunion de concertation pluridisciplinaire) sur la base des éléments de diagnostic (compte rendu opératoire, compte rendu d'anatomie-cytopathologie), phase de traitement (Programme Personnalisé de Soins), suivi et surveillance partagée de l'après-traitement (Programme Personnalisé de l'Après-Traitement) (fig. 6.1).

Accès au DCC

Les principaux utilisateurs du DCC sont les acteurs de la prise en charge, les acteurs de l'organisation et de la coordination des soins en cancérologie, ainsi que les acteurs de la santé publique. Les utilisateurs pourront ainsi, via le service DCC, bénéficier de différentes fonctionnalités telles que la production des documents clés du parcours du patient en cancérologie selon un format standardisé et structuré, la mise en partage et l'échange sécurisé de ces documents entre professionnels de santé (y compris le médecin traitant), la mise à disposition pour le patient des informations médicales le concernant, le soutien à l'activité de concertation pluridisciplinaire, ou encore le recueil des informations produites dans le cadre des différentes prises en charge dans l'optique de suivis d'activité, d'observation des cancers ou encore d'assurance qualité.

Il est important de préciser que le DCC est encore en phase de construction et d'expérimentation dans les régions pilotes et n'est donc pas encore ni opérationnel, ni interopérationnel sur l'ensemble du territoire français.

Télémédecine

La télémédecine est définie, en France, par l'Article L6316-1 du Code de la santé publique [3]. Il s'agit d'une « forme de pratique médicale à distance utilisant les technologies de

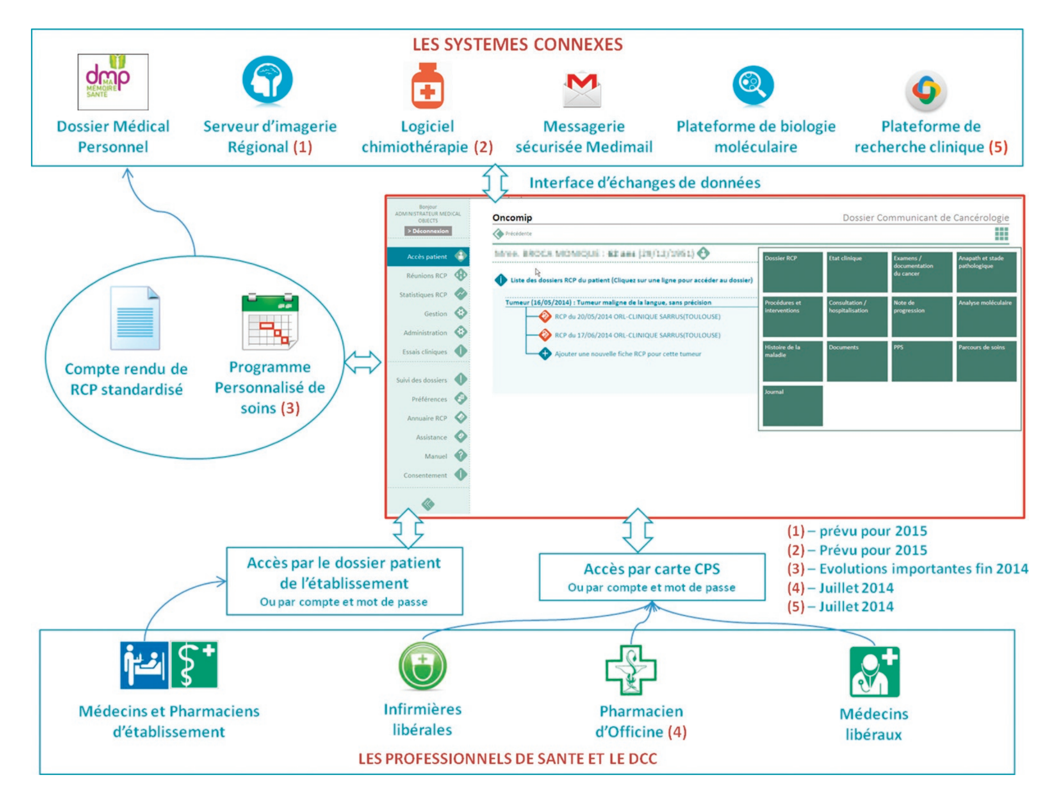


Fig. 6.1.

Exemple de Dossier Communiquant de Cancérologie (DCC) développé en région Midi-Pyrénées. Illustration fournie par la société Mediware.

l'information et de la communication. Elle met en rapport, entre eux ou avec un patient, un ou plusieurs professionnels de santé, parmi lesquels figure nécessairement un professionnel médical et, le cas échéant, d'autres professionnels apportant leurs soins au patient. Elle permet d'établir un diagnostic, d'assurer, pour un patient à risque, un suivi à visée préventive ou un suivi post-thérapeutique, de requérir un avis spécialisé, de préparer une décision thérapeutique, de prescrire des produits (téléprescription), de prescrire ou de réaliser des prestations ou des actes, ou d'effectuer une surveillance de l'état des patients. »

La définition des actes de télémédecine ainsi que leurs conditions de mise en œuvre et de prise en charge financière sont fixées par décret, en tenant compte des déficiences de l'offre de soins dues à l'insularité et l'enclavement géographique. Le Décret n° 2010-1229 du 19 octobre 2010 - art. 1 a ensuite défini 5 actes, réalisables avec la télémédecine [4] :

- La téléconsultation : un médecin donne une consultation à distance à un patient, lequel peut être assisté d'un professionnel de santé. Le patient et/ou le professionnel à ses côtés fournissent les informations, le médecin à distance pose le diagnostic.
- La télé-expertise : un médecin sollicite à distance l'avis d'un ou de plusieurs confrères sur la base d'informations médicales liées à la prise en charge d'un patient.
- La télésurveillance médicale : un médecin surveille et interprète à distance les paramètres médicaux d'un patient. L'enregistrement et la transmission des données peuvent être automatisés ou réalisés par le patient lui-même ou par un professionnel de santé.
- La télé-assistance médicale : un médecin assiste à distance un autre professionnel de santé au cours de la réalisation d'un acte.
- La régulation médicale mentionnée : les médecins des centres 15 établissent par téléphone un premier diagnostic afin de déterminer et de déclencher la réponse la mieux adaptée à la nature de l'appel.

Le but est de réduire au maximum certaines inégalités d'accès aux soins, notamment pour les usagers en situation d'isolement, et de donner une réponse organisationnelle et technique aux nombreux défis épidémiologiques (augmentation du nombre de patients souffrant de maladies chroniques et/ou de polypathologies liées au vieillissement de la population), de démographie des professionnels de santé (inégale répartition des professionnels sur le territoire national) et économiques (contraintes budgétaires) auxquels fait face le système de santé actuel.

En cancérologie, les champs d'application possibles de la télémédecine sont nombreux : RCP en visioconférence, intéressantes notamment pour les zones isolées, RCP nationales

de recours (comme par exemple le Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares REFCOR), relecture d'examen par des centres ou des médecins experts (télé-imagerie, télé-cytologie) [5–7]. Les perspectives pourraient permettre de suivre des patients (assistés de leur médecin généraliste) à distance ou par exemple d'effectuer des séances de rééducation notamment orthophonique à distance [8, 9]. La téléchirurgie reste, quant à elle, pour l'instant expérimentale [10].

Circulation de l'information

Depuis le développement d'internet et l'essor des nouvelles techniques de l'information et de la communication, les modes de circulation de l'information médicale ont non seulement radicalement évolué, mais se sont également multipliés. Cet échange d'information peut se faire entre médecins, entre médecins et patients ou entre patients.

Nouvelles sources d'information

Les sites internet, qu'ils soient développés pour les médecins, les soignants ou les patients, sont désormais une source d'information médicale communément utilisée par tous. Les sites internet de la Société française d'ORL et du REFCOR par exemple sont ainsi à la fois destinés à la communauté médicale et aux patients [5, 11]. Ce type de site internet, développé en accord avec des sociétés savantes, des professionnels de la discipline et des enseignants, présente le principal avantage de la validité de l'information médicale qui y est contenue.

Les forums médicaux présents sur internet représentent un des modes d'information et de communication les plus utilisés par les patients. Ces sites proposent à leurs visiteurs de partager leurs expériences, leurs avis ou leurs émotions au sujet de différentes thématiques ayant trait à la santé. Il est important de rappeler quelques dangers inhérents à ce mode d'information : information non hiérarchisée, information erronée ou non validée, information dépassée, proposition de diagnostic et/ou de traitement en ligne, sponsoring de la part de sites marchands. Pour aider les patients dans leur recherche d'information sur internet, la Haute Autorité de Santé, le Conseil National de l'Ordre des Médecins, et la Fondation La Santé sur Internet, ont mis en place un système de labellisation des sites Internet destinés aux usagers de la santé respectant la charte de ces trois organisations (sites affichant le logo Health On the Net, HON) [12, 13].

Enfin, les réseaux sociaux sont également une des nouvelles sources d'information accessible à la fois aux professionnels de santé et aux patients, dont les célèbres Facebook et Twitter. Des réseaux sociaux dédiés aux professionnels de santé se sont développés (tels que MyCancérologie ou MeltingDoc), leur permettant ainsi, dans un espace sécurisé, de demander par exemple l'avis d'un confrère au sujet de la prise en charge d'un patient, de développer leur réseau professionnel ou de travailler en équipe sur des sujets communs [14, 15].

Nouveaux moyens d'accès à l'information

Les moyens d'accès à l'information ont également très rapidement évolué au cours des dernières années, avec le développement notamment des Smartphones et des tablettes. De nombreuses applications ont ainsi été développées pour ces nouveaux outils de la communication, qu'elles soient destinées aux professionnels (parmi les plus utilisées : bases de données médicamenteuses, interactions médicamenteuses, actualité santé, données biologiques, anatomie…) ou aux patients (rappel de prise de médicament par exemple).

Conclusion

La télémédecine offre des perspectives intéressantes. Certaines sont déjà largement utilisées (RCP en visioconférence ou RCP nationales de recours par exemple) d'autres sont en cours d'étude ou de développement (dossier communiquant en cancérologie, télédiagnostic, actes thérapeutiques). La téléconsultation et la télésurveillance médicale se heurtent, quant à elles, à des problèmes organisationnels, logistiques ou médico-légaux. Enfin, d'autres perspectives n'en sont actuellement qu'à une phase expérimentale comme la téléchirurgie, ou simplement de projet (télérééducation par exemple).

Références

[1] http://www.e-cancer.fr/le-plan-cancer (accédé le 04/12/2014).
[2] http://esante.gouv.fr/actus/dmp/l-inca-et-l-asip-sante-publient-sous-l-egide-du-ministere-de-la-sante-un-document-de-refer (accédé le 04/12/2014).
[3] http://www.legifrance.gouv.fr/ (accédé le 04/12/2014).
[4] http://www.sante.gouv.fr/ (accédé le 04/12/2014).
[5] http://refcor.org/ (accédé le 04/12/2014).
[6] Khurana KK, Swati I, Kasturi R, Lambert R, Izquierdo R. Telecytopathology for rapid preliminary diagnosis of ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules. Telemed J E Health 2011 ; 17 : 763–7.

[7] Izquierdo RE, Kasturi R, Khurana K, Hopkins R, Swati I. Feasibility of immediate assessment of fine needle aspirates of thyroid nodules by telecytopathology. Endocr Pract 2013; 19 : 14–8.
[8] Head BA, Studts JL, Bumpous JM, et al. Development of a telehealth intervention for head and neck cancer patients. Telemed J E Health 2009; 15 : 44–52.
[9] Newman JG, Kuppersmith RB, O'Malley Jr. BW. Robotics and telesurgery in otolaryngology. Otolaryngol Clin North Am 2011; 44 : 1317–31.
[10] Burns CL, Ward EC, Hill AJ, Malcolm K, Bassett L, Kenny LM, Greenup P. A pilot trial of a speech pathology telehealth service for head and neck cancer patients. J Telemed Telecare 2012; 18 : 443–6.
[11] http://www.orlfrance.org (accédé le 04/12/2014).
[12] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/internet_sante_faites_bons_choix.pdf (accédé le 04/12/2014).
[13] http://www.hon.ch/home1_f.html (accédé le 04/12/2014).
[14] http://www.mycancerologie.com (accédé le 04/12/2014).
[15] http://www.meltingdoc.com (accédé le 04/12/2014).

Méthodologie et menée des essais thérapeutiques

B. Chibaudel

La variabilité individuelle, spécificité fondamentale des sciences de la vie, et les variations observées au sein d'un échantillon de patients, ou fluctuations d'échantillonnage, nous imposent d'utiliser des méthodes statistiques rigoureuses en recherche clinique. Ces méthodes n'ont pas pour objet de supprimer ces phénomènes mais de les contrôler afin d'obtenir des résultats fiables et reproductibles.

Le raisonnement statistique est basé sur la formulation d'hypothèses qui détermine le type d'étude à mener et les tests statistiques à employer. Enfin, l'interprétation des résultats ne peut pas se contenter d'être purement statistique (positif vs négatif) mais doit intégrer une réflexion clinique afin d'apprécier la pertinence pour le patient.

Objectifs et critères de jugement

Exemple

Les objectifs d'une étude et les critères d'évaluation sont trop souvent confondus. L'objectif d'une étude de phase III est de démontrer la supériorité (ou la non-infériorité) d'un traitement A par rapport à un traitement B, au regard d'un critère de jugement (critère simple) ou plusieurs (critère composite) prédéfini(s). Le calcul du nombre de sujets nécessaires pour cette démonstration est basé sur ce critère de jugement principal.

Les critères de jugement peuvent évaluer l'efficacité d'un traitement (effet thérapeutique), la tolérance (effets secondaires attendus ou non), ou la qualité de vie des patients.

Critères de jugement d'efficacité

Survies

Le critère « de choix » pour juger de l'efficacité d'un traitement antitumoral est la survie globale (SG), c'est-à-dire l'intervalle de temps entre le début du traitement et la survenue du décès. La SG est un critère simple à recueillir (critère binaire vivant/décédé), et peu contestable. Mais la démonstration d'un effet thérapeutique en termes de survie globale nécessite un grand nombre de sujets nécessaires, et un suivi prolongé des patients. Afin de réduire le nombre de patients à inclure, et donc la durée et le coût des études cliniques, des critères substitutifs de la SG ont été proposés : survie sans récidive (SSR) pour les maladies localisées ou survie sans progression (SSP) pour les maladies récidivantes ou métastatiques.

Réponse tumorale

La réponse tumorale doit être évaluée cliniquement (mesure et description macroscopique, ouverture buccale, …) et radiologiquement (critères RECIST), en mesurant la variation de la taille tumorale sous traitement, non seulement sur la tumeur primitive, mais aussi sur les éventuelles métastases ganglionnaires [1]. La réponse globale combine ces deux types d'évaluation (tableau 6.1).

Un programme d'homogénéisation de la définition de ces critères est en cours (DATECAN) [2].

Critères de jugement de tolérance

La tolérance d'un traitement est évaluée par la collection des événements indésirables (EI) survenus pendant l'administration du ou des médicaments expérimentaux.

Tableau 6.1. **Présentation de l'évaluation clinique et radiologique de la réponse tumorale (nombre de patients).**

	Traitement A			Traitement B		
	Tumeur primitive (T)	Adénopathies (N)	T + N	Tumeur primitive (T)	Adénopathies (N)	T + N
Clinique *Réponse complète* *Réponse partielle* *Stabilité* *Progression*						
Radiologique *Réponse complète* *Réponse partielle* *Stabilité* *Progression*						
Clinique et radiologique *Réponse complète* *Réponse partielle* *Stabilité* *Progression*						

La classification américaine du National Cancer Institute (NCI) est le document de référence pour définir ces EI, qui sont regroupés par classes d'organes (*System Organ Class*, SOC), et gradés de 0 (pas de symptômes) à 5 (décès) selon leur sévérité [3]. Pour les EI graves (EIG) qui sont jugés comme liés au produit à l'étude, le caractère attendu ou inattendu (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*, SUSAR) doit être déterminé. Tout SUSAR doit être déclaré à l'Agence européenne du médicament (European Medicines Agency, EMA) [4, 5].

Critères de jugement de qualité de vie

La qualité de vie est évaluée sous la forme de questionnaires successifs remplis par le patient pendant la période de traitement. Ces questionnaires peuvent être généraux (Euroqol-5D), spécifiques du cancer (EORTC QLQ-C30) voire même spécifique d'un sous-type tumoral (EORTC QLQ-HN35, FACT-HN) [6–8]. L'analyse peut porter sur la comparaison d'un score global représentant l'ensemble des variables du questionnaire, ou sur une ou plusieurs variables d'intérêt. Une approche plus récente propose d'évaluer le temps jusqu'à la détérioration définitive de la qualité de vie [9].

Promotion et autorisations

En France, tout protocole de recherche doit recevoir une autorisation de la part de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) et d'un Comité de Protection des Personnes (CPP). Le rôle de l'ANSM est de s'assurer de la sécurité des patients, et le CPP de juger de la validité méthodologique et éthique de chaque projet. Les demandes d'autorisation sont déposées auprès des autorités compétentes par le promoteur de l'étude, qu'il soit industriel (laboratoire pharmaceutique) ou académique (centre de santé, groupe académique). Il est fortement conseillé que le formulaire de consentement destiné à l'information du patient soit au préalable revu par un comité de patient indépendant.

Financement

Le financement d'un projet de recherche peut être d'ordre public ou privé.

Un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) est proposé annuellement aux établissements de santé sous la forme d'appels d'offre nationaux [10]. Il est géré par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et financé par la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM). Le PHRC Cancer est dédié aux pathologies tumorales. D'autre part, l'Institut

National du Cancer (INCa) met en œuvre un Programme d'Actions de Recherche Intégrées sur les cancers des voies aéro-digestives supérieures (PAIR VADS), en partenariat avec l'ARC et la Ligue contre le cancer [11]. Un financement privé peut être d'origine industrielle (laboratoire pharmaceutique) ou académique (associations ou fondations de recherche).

L'avenir de la recherche

La méthodologie de la recherche clinique est condamnée à la mutation, compte tenu de l'évolution des connaissances et du coût de la recherche. En effet, la découverte de certaines caractéristiques tumorales (moléculaires, virales, …) transforme un cancer donné en de multiples maladies rares. De nouvelles approches doivent donc être envisagées. La génomique est une discipline qui produit une masse de données (big data) croissante qui peut désormais être analysée grâce à l'amélioration des outils informatiques, mais pose toujours des problèmes de pertinence statistique. D'autre part, les différentes équipes de recherche doivent se coordonner et s'associer afin de mener à bien leurs projets. En 2012, l'INCa a labellisé en France un intergroupe ORL réunissant le Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou (GORTEC), le Groupe d'Étude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC) et le Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR) [12–14]. Ainsi, de nouveaux modèles d'essais sont nécessaires, dans de nouvelles infrastructures.

Références

[1] Eisenhauer EA1, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009 Jan ; 45(2) : 228–47.

[2] Bellera CA1, Pulido M, Gourgou S, Collette L, Doussau A, Kramar A, et al. F. Protocol of the Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials (DATECAN) project : formal consensus method for the development of guidelines for standardised time-to-event endpoints' definitions in cancer clinical trials. Eur J Cancer 2013 Mar ; 49(4) : 769–81.

[3] http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference : 5x7.pdf.

[4] http://www.ema.europa.eu/ema/.

[5] Brooks P. EuroQol : the current state of play. Health Policy 1996 ; 37 : 53–72.

[6] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 : a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993 Mar 3 ; 85(5) : 365–76.

[7] Bjordal K1, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M, Evensen JF, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. J Clin Oncol 1999 Mar ; 17(3) : 1008–19.

[8] List MA, D'Antonio LL, Cella DF, Siston A, Mumby P, Haraf D, et al.. The Performance Status Scale for head and neck cancer patients and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck (FACT-H&N) scale : A study of utility and validity. Cancer 1996 ; 77 : 2294–301.

[9] Anota A1, Hamidou Z, Paget-Bailly S, Chibaudel B, Bascoul-Mollevi C, Auquier P et al,. Time to health-related quality of life score deterioration as a modality of longitudinal analysis for health-related quality of life studies in oncology: do we need RECIST for quality of life to achieve standardization? Qual Life Res. 2013 Nov 26.

[10] http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&retourAccueil=1&r=37900.

[11] http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-translationnelle/les-pairs/pair-vads.

[12] http://www.gortec.fr/.

[13] http://gettec.org/.

[14] http://www.canceronet.com/.

Rôle du spécialiste ORL impliqué en cancérologie des VADS dans le cadre de la multidisciplinarité

E. Reyt, J. Lacau St Guily

Le rôle du spécialiste ORL qui est impliqué en cancérologie est essentiel dans le parcours des soins du patient atteint de cancer des voies aérodigestives supérieures. Cependant, il ne se limite pas à la prise en charge du malade. Le médecin ORL a également pour mission d'animer l'équipe chirurgicale et de soins qu'il coordonne, d'établir des collaborations avec les autres spécialités, d'informer sur cette pathologie et d'animer les réunions de concertation pluridisciplinaire.

Prise en charge du patient

Le médecin ORL doit connaître la pathologie des cancers des VADS, c'est-à-dire l'épidémiologie, les signes fonctionnels qui doivent alerter le médecin, la conduite du bilan, les indications thérapeutiques, les protocoles thérapeutiques et les recommandations des sociétés savantes.

Bilan initial

Il doit savoir conduire un examen clinique adapté aux signes fonctionnels dont se plaint le malade et doit avoir à sa disposition le matériel qui lui permette de mener cet examen, en particulier de quoi réaliser une exploration endoscopique d'excellente qualité.

Face à la suspicion d'une lésion tumorale, il doit conduire le bilan, en particulier endoscopique associé à une ou plusieurs biopsies. Il doit demander les examens par imagerie conduisant au diagnostic et dans le cadre du bilan d'extension préthérapeutique. Lors de la demande de ces examens, il doit préciser ce qu'il en attend, que ce soit un scanner avec injection cervico-thoracique, une IRM ou un TEP TDM.

Il doit conduire lui-même l'examen somatique pour évaluer l'état nutritionnel initial du patient et son état cardio-respiratoire. Il demandera les explorations qui lui paraîtront nécessaires pour évaluer l'état nutritionnel et la fonction respiratoire, cardiaque, hépatique et rénale. En effet, la prise en compte des comorbidités est importante pour la décision thérapeutique.

Une fois ce bilan initial achevé, lui-même doit faire la synthèse du dossier du malade pour l'exposer en RCP.

Prise en charge chirurgicale

En tant que spécialiste chirurgical, il doit connaître toutes les techniques chirurgicales actualisées et leurs indications pour mener à bien la prise en charge du malade. Il doit avoir les compétences pour mener à bien les interventions chirurgicales courantes qu'elles soient endoscopiques ou menées par voie externe, nécessitant une reconstruction ou une réparation. Pour cette raison, il doit avoir bénéficié d'une formation allant de la chirurgie de la base du crâne, la chirurgie endoscopique des sinus à la chirurgie de la cavité buccale du pharynx et du larynx. Il doit également être formé à la chirurgie des glandes salivaires et de la glande thyroïde. Il doit connaître tous les types de curage ganglionnaire cervical de la technique du ganglion sentinelle jusqu'au curage étendu en passant par le curage ganglionnaire cervical sélectif et radical modifié.

Il doit être capable lors de la décision thérapeutique de discuter les indications avec le ou les médecins anesthésistes réanimateurs.

Soins de support

Le médecin ORL doit avoir une formation très complète en soins de support, en particulier pour prendre en charge très précocement les désordres nutritionnels, la douleur et les autres signes fonctionnels dépistés. En effet, il est important que ces troubles soient pris en charge dès le bilan initial. Il doit connaître les différentes modalités de nutrition en partant de compléments alimentaires en passant par l'alimentation entérale jusqu'à l'alimentation parentérale. Il doit savoir prescrire des antalgiques de palier 1 à 3 ainsi que traiter les douleurs neurogènes et connaître leurs indications respectives. Il doit intégrer dans le traitement les caractéristiques du patient concernant ses comorbidités et sa situation sociale et psychologique particulière.

Dispositif d'annonce

Il doit connaître le dispositif d'annonce et ses obligations légales. Il doit être formé à l'annonce d'un diagnostic grave. Ceci nécessite un travail d'équipe et une concertation en particulier avec l'infirmière d'annonce et les professionnels participant aux soins de support. Il doit en particulier exposer le dispositif au malade, lui remettre le programme personnalisé de soins et lui proposer un rendez-vous avec l'infirmière d'annonce. Pour cela, il doit bien connaître le code de déontologie pour délivrer une information claire, loyale et sincère en respectant les souhaits du patient et partager cette information avec ses proches dans le respect du secret médical.

Surveillance post-thérapeutique

Grâce à sa connaissance des modalités évolutives de la pathologie cancéreuse, il doit conduire la surveillance selon un schéma planifié entre lui, ses collègues spécialisés en radiothérapie et en oncologie médicale et l'exposer au patient afin que ce schéma soit respecté. Il doit, là aussi, savoir dépister les signes fonctionnels et généraux pour découvrir une rechute tumorale, savoir mener un examen clinique et endoscopique d'excellente qualité et savoir demander les examens complémentaires nécessaires en particulier d'imagerie. Là aussi, il doit savoir décider quand réaliser une endoscopie complémentaire associée à une ou des biopsies.

Animateur d'équipe

En tant que chirurgien, du fait de ses responsabilités, il est amené à animer l'équipe chirurgicale pour coordonner au mieux les soins des patients dont il a la charge. Ainsi, il est amené à écrire et discuter les protocoles chirurgicaux avec les cadres et responsables infirmiers, à surveiller les suites opératoires et prescrire les soins appropriés. Ainsi, il doit participer à la formation de l'équipe infirmière, de l'équipe opératoire au bloc, de la diététicienne, du kinésithérapeute, de l'orthophoniste et du psychologue lorsque les opérés peuvent bénéficier de l'aide de ces professionnels. Il doit aussi s'impliquer dans la formation de ces professionnels à l'éducation thérapeutique en particulier pour la gestion des soins aux patients trachéotomisés. Ainsi, il arrive fréquemment qu'il s'implique dans la gestion des soins aux trachéotomisés en participant activement à la formation des membres de l'équipe.

Coordonnateur : collaboration avec les autres professionnels de santé

Le médecin ORL doit savoir quand et comment faire appel à d'autres médecins spécialistes comme les médecins des soins palliatifs, les médecins du centre de la douleur mais aussi aux chirurgiens-dentistes et aux prothésistes. En effet, que ce soit lors de la prise en charge initiale ou de la surveillance du patient, le recours à de tels spécialistes est souvent nécessaire. Il doit savoir quand et comment demander la pose d'une gastrostomie auprès d'un médecin gastro-entérologue ou un médecin radiologiste.

S'il n'a pas les compétences en chirurgie reconstructrice ou réparatrice, il doit entreprendre une collaboration étroite avec un spécialiste en ce domaine pour les reconstructions par lambeau en particulier nécessitant des micro-anastomoses vasculaires.

Devoir d'information

Le rôle du médecin ORL est aussi de savoir partager ses connaissances avec les médecins généralistes et les médecins des autres spécialités afin de les former à dépister précocement les cancers des VADS. En particulier, il doit s'attacher à former les médecins généralistes et les chirurgiens-dentistes à dépister des signes fonctionnels inquiétants, une lésion de la cavité buccale ou une adénopathie cervicale d'allure métastatique.

Rien ne l'empêche, dans le respect du code de déontologie, d'informer le grand public sur l'épidémiologie de la pathologie des cancers des VADS par des prises de position orales ou par écrit.

Médecin ORL animateur de RCP

Le médecin ORL fortement impliqué en cancérologie est à même d'animer une RCP dans le domaine des VADS. Il doit s'attacher à la mettre en place. Il va s'entourer d'autres spécialistes, en particulier des médecins oncologues radiothérapeutes et des oncologues médicaux, si possible un médecin anatomopathologiste et un radiologiste. Il va s'engager à rédiger et actualiser des référentiels de façon consensuelle en adéquation avec les recommandations des sociétés savantes.

S'il est secrétaire de la RCP, il réalisera et fera valider les comptes rendus détaillant pour chaque dossier le statut OMS, le stade tumoral, l'histologie, l'histoire clinique, les données du bilan d'extension, la décision thérapeutique argumentée en précisant les différentes options du traitement.

Au total, le rôle du médecin spécialisé en ORL est très étendu, du dépistage et du bilan initial jusqu'à la phase palliative pour certains patients. Les comorbidités liées à l'alcoolo-tabagisme rendent encore plus complexe leur prise en charge. Celles-ci sont familières pour le médecin ORL. En tant que spécialiste d'organe, il doit parfaitement connaître l'anatomie et la physiopathologie des organes de la tête et du cou. Cette compétence centralise son rôle dans la prise en charge de ces localisations cancéreuses. Ce rôle exige une formation très vaste à la fois sur le plan chirurgical et sur toutes les modalités de prise en charge des patients.

Références bibliographiques

http://www.infirmiers.com/profession-infirmiere/legislation/les-protocoles-de-soins-validite-et-conditions-dapplication.html.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire_fiche_technique_2013_01_31.pdf.

http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/les_protocoles_de_soins_validite_et_conditions_d_application.pdf.

Médecin généraliste et cancer ORL

P. Jallon

Installé pendant 10 ans en milieu rural puis depuis une vingtaine d'année dans l'agglomération grenobloise, j'ai pu voir évoluer la relation du médecin face à la pathologie des cancers des voies aéro-digestives supérieures. Si, dans les années 1980, la cancérologie des voies aéro-digestives supérieures était vécue comme de très mauvais pronostic et très « délabrante », celle-ci s'est depuis considérablement améliorée. Ceci traduit mon vécu entre une activité en secteur rural loin des spécialistes et des centres d'oncologie puis une activité en milieu urbain à quelques kilomètres du CHU…

Nous verrons le rôle et la relation du généraliste avec le patient aux différents stades de la maladie.

Le diagnostic

Pour le généraliste, la pathologie ORL est la plupart du temps d'un abord relativement difficile. Autant il est facile de découvrir un cancer évolué visible, autant le médecin généraliste (MG) est confronté, devant des signes relativement discrets, à un examen clinique difficile. Devant une pharyngite, une toux, une douleur pharyngée ou une otalgie unilatérales ou « de petits signes banals qui persistent », le patient doit être dirigé vers le spécialiste ORL qui est plus à même de détecter une lésion tumorale.

Si les lésions de la cavité buccale et de l'oropharynx sont plus faciles à détecter avec un bon éclairage et un abaisse langue en s'aidant de la palpation, le reste de l'examen ORL est difficile pour le MG ; il peut alors ne pas dépister une lésion précancéreuse à l'origine d'un retard diagnostique. Ce retard du diagnostic est également lié à la symptomatologie de ces pathologies qui peut paraître fruste et banale, voire minimisée, pour le médecin mais surtout par un patient alcoolo-tabagique.

À ce stade, le rôle du médecin généraliste, est surtout de faire du dépistage systématique chez tous les patients qui présentent les facteurs de risque reconnus pour ces pathologies que sont : le tabac, l'alcool, une mauvaise hygiène buccodentaire, mais également les facteurs spécifiques liés à l'environnement professionnel du patient (par exemple ethmoïde chez des menuisiers). Néanmoins, un certain nombre de lésions surviennent chez des patients non exposés à ces facteurs de risque et le MG doit être à l'écoute de symptômes mineurs tels qu'une simple gêne pharyngée, une dysphonie récente, des sensations de brûlures, de corps étranger, l'apparition d'une adénopathie cervicale…

Devant ces signes, le MG ne doit pas hésiter à adresser le patient vers le spécialiste qui est plus à même de faire un examen approfondi.

L'annonce

Le patient est souvent « préparé » par le MG qui l'informe de la découverte d'une lésion « suspecte » avant ou après l'avoir adressé au spécialiste. Depuis le plan cancer 2003, a été mis en place « le dispositif d'annonce ». Ce dispositif inclut une prise en charge selon un parcours défini pour le patient. Dans un 1er temps, l'annonce du diagnostic et des modalités du traitement est faite par le médecin référent du patient, dans ce cas, l'ORL l'ayant pris en charge. Le patient est informé qu'il rencontrera dans un 2e temps un ou une soignante de l'établissement de soins qui le prend en charge afin de lui expliquer le déroulement du traitement et répondre aux questions du patient. Il a aussi la charge de dépister les besoins du malade pour des soins spécifiques nutritionnels, kinésithérapeutiques, psychologiques. Il doit aussi vérifier la qualité de la prise en charge de la douleur et demander le recours à l'assistante sociale le plus tôt possible. Si au sein de ce dispositif, un programme personnalisé de soins doit lui être remis, c'est encore trop rarement le cas. Ce document utile au patient devrait servir au MG pour prendre connaissance de la planification du traitement et des examens qui seront encore nécessaires. Cela faciliterait la prise en charge du malade par son MG qui aurait ainsi une vision du traitement proposé pour formuler son avis et mieux soutenir le patient qui se confie à lui. De ce fait, le MG se trouve exclu de ce dispositif souvent par manque d'organisation ou par manque de temps, (et peut-être aussi par manque de volonté de la part du médecin généraliste et de l'équipe spécialisée). Pourtant, le MG est à même de participer plus activement à la prise en charge s'il disposait de ces informations car il connaît mieux le patient, son histoire, ses propres difficultés, son entourage …

Depuis la loi du 4 mars 2002, la désignation de « la personne de confiance qui peut être un parent, un proche ou le médecin traitant… » est obligatoire en secteur hospita-

lier. Le choix du MG comme personne de confiance est une possibilité chez des personnes vivant loin de leur famille, ou seules, ou vivant dans un contexte familial conflictuel… Ce rôle est important dans l'aide aux décisions quand le patient est dans l'incapacité de prendre une décision. Il faut dès cette phase inscrire et débattre avec le patient des « directives anticipées »… c'est également « un poids » psychologique pour le MG désigné personne de confiance.

Suite à cette annonce, souvent, le patient revient voir son médecin traitant pour les formalités administratives (protocole ALD, arrêt de travail…) mais aussi et surtout pour recueillir son avis sur sa situation personnelle. Il souhaite avoir des compléments d'information sur le bilan d'extension qu'il vient de faire et sur les traitements qu'il va subir. Il est alors important que l'ensemble des professionnels, délivrent une information identique et un discours clair et cohérent au patient, ce qui n'est pas toujours le cas… malgré la mise en place du PPS (Plan Personnalisé de Soins), les courriers du spécialiste arrivant souvent tardivement bien après la consultation auprès du MG, ce qui est dommageable à la communication et la qualité de prise en charge du patient.

Après la prise en charge en milieu spécialisé, le MG devra gérer les effets indésirables du traitement. Le patient viendra plus facilement voir en consultation « son » médecin traitant qui le connaît bien devant des signes qui lui paraissent difficiles à exprimer auprès du spécialiste. Il aura à traiter les effets secondaires des traitements, en particulier les douleurs et des pathologies collatérales de la maladie notamment les angoisses, l'asthénie et le syndrome dépressif souvent associés.

Ici aussi, une bonne coordination entre la prise en charge hospitalière et le médecin généraliste est importante. Ici, le projet d'un dossier commun serait certainement très intéressant à développer. Le principe du dossier communiquant en cancérologie est très intéressant et deviendrait incontournable dans le parcours de soins du malade. Ce dossier initialement sur papier (classeur que le patient emmène avec lui et où chaque professionnel met « un mot » lors de la consultation) devrait évoluer sur un mode électronique de façon à rendre plus fluide la communication des données le concernant. L'idée d'une tablette avec tous les éléments du dossier transcrits que le patient amène avec lui à chaque consultation est à investiguer.

Le suivi

Le suivi est en général bien organisé entre les différents spécialistes, oncologue, radiothérapeute et ORL. Le médecin généraliste reçoit régulièrement les comptes rendus et, si tout se passe bien, il ne voit le patient, le plus souvent, que pour les pathologies sans rapport direct avec son cancer.

Après un cancer, la reprise de la vie professionnelle est un chemin parfois semé d'embûches, et le rôle du MG consiste à essayer de les accompagner dans les différentes démarches : arrêts de travail, reconnaissance du statut de travailleur handicapé… et les contacts du MG avec les médecins du travail, assistante sociale nous permet d'aider ces patients…

Les récidives et l'évolution péjorative

Les récidives sont, comme toutes les récidives de cancer, difficiles à gérer. Ici, le MG est en première ligne car devant l'apparition d'une métastase ganglionnaire devant la survenue de signes fonctionnels précis, il y a peu de place au doute. Le patient en connaît la valeur pronostique et s'adresse rapidement à son généraliste pour sa prise en charge… Celui-ci adresse le malade dans les meilleurs délais aux équipes spécialisées pour confirmer le diagnostic de rechute et préciser la prise en charge thérapeutique.

Lorsque l'évolution est péjorative, le souhait de la majorité des patients est de finir leur vie à domicile. Dans ma pratique professionnelle, ma volonté est de les accompagner en respectant leur décision. Il me paraît important de pouvoir communiquer avec l'équipe spécialisée qui le prend en charge pour une coopération optimale pour des soins de confort de qualité.

La position du MG est souvent délicate, notamment sur le plan psychologique, étant donné les relations, souvent anciennes ou étroites, qu'il entretient avec le patient qui souffre et avec sa famille. C'est un rôle très complexe et chronophage, mais paradoxalement valorisant (« la fin de vie de nos patients est une étape à mon sens aussi importante pour le patient que pour le MG, car l'aide que le MG lui apporte peut le valoriser de façon très importante, et donner ici un sens tout à fait particulier à l'humanisme de son exercice professionnel »).

Par ailleurs, la loi Leonetti nous permet de prendre un certain nombre de décisions afin de respecter la personne humaine, en évitant une « obstination déraisonnable » dans la prise en charge des malades en fin de vie.

Nous avons la chance depuis quelques années d'avoir des réseaux (Palliavie dans l'agglomération grenobloise, unité de soins palliatifs) qui peuvent aider dans la prise en charge de fin de vie. Les réseaux peuvent aussi intervenir pour soutenir le MG dans la mise en place de soins de

support, pour faciliter l'intervention de divers professionnels paramédicaux, et pour faciliter les relations entre ville et hôpital.

Conclusion

Le médecin généraliste est au centre de la prise en charge du patient cancéreux à tous les stades de sa maladie.

Le rôle essentiel du médecin traitant est dans le dépistage. Il doit être à l'écoute de tous les signes même discrets pouvant orienter vers ces pathologies qui peuvent être bien prises en charge si elles sont détectées précocement.

Son rôle est également fondamental au niveau de la prévention. Il doit insister largement sur l'arrêt du tabac et de l'alcool. Son rôle dans le sevrage et son observance est primordial. Il doit être sensibilisé aux risques professionnels auxquels est exposé son patient et doit rechercher les facteurs qui favorisent ces pathologies.

Les plans cancer successifs ont placé le médecin généraliste comme pivot de la prise en charge du patient à tous les stades de la maladie, cependant sans en donner réellement les moyens. Ainsi, il y a plusieurs obstacles à ce positionnement :

- la méconnaissance par les MG des mesures concernant ces plans ;
- la charge de travail est très importante et chronophage pour les MG ;
- les rémunérations de cette prise en charge n'ont pas été évaluées et proposées ;
- la formation des MG est-elle suffisante et adaptée ?

Cependant, on peut constater des aspects positifs :

- une amélioration des relations avec entre MG et spécialistes que ce soit les ORL, les oncologues ou les médecins de soins palliatifs ;
- et l'initiation d'un véritable « esprit d'équipe » pour une meilleure qualité des soins.

Références bibliographiques

Bolla M. Dépistage du cancer par le praticien Masson Paris. 1997.

Couraud Laouisset C. Le médecin généraliste face a la prise en charge des patients atteints de cancer Thèse Med Gen, Université Paris 7 – Diderot. 2010.

Dispositif_annonce.pdf : http://www.ligue-cancer.net/files/national/article/documents/bro/.

http://www.ligue-cancer.net/vivre/article/27887_medecin-generaliste-maintenir-le-lien#sthash.zHe8vL2I.dpuf.

Loi n° 2002–303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (http://www.legifrance.gouv.fr ;) (Loi Kouchner).

Loi n° 2005–370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie (http://www.legifrance.gouv.fr ;) (Loi Leonetti).

Médecins généralistes ; leur rôle dans la prise en charge des personnes atteintes de cancer ARS Lorraine www.ars.lorraine.sante.fr.

Pinganaud G. Difficultés du médecin généraliste dans la prise en charge des patients atteints de cancer (rôles, besoins et perspectives) Thèse Med Gen. Université de Poitiers. 2013.

Plans cancer : www.plan-cancer.gouv.fr.

Réseau de Cancérologie de l'Arc Alpin (http://www.sfap.org).

Chapitre 7

Réhabilitation, soins de support

PLAN DU CHAPITRE

Évaluation fonctionnelle et qualité de vie

N. Heutte, E. Babin

La prise en charge des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou est en perpétuelle évolution. La survie et la récidive ne sont plus les seuls éléments pris en compte dans l'évaluation des résultats. La qualité de vie depuis une vingtaine d'année est devenue un élément incontournable d'évaluation en oncologie, quelle que soit la spécialité.

L'évolution naturelle et les traitements plus ou moins mutilants des cancers de la tête et du cou génèrent des conséquences plus ou moins importantes sur la vie quotidienne des malades [1]. Les cancers et les conséquences des traitements peuvent engendrer chez les patients des handicaps fonctionnels transitoires ou permanents, voire irréversibles (altération ou suppression de la voix physiologique, troubles de la fonction respiratoire, de la déglutition, perte du goût et/ou de l'odorat). Ces séquelles sont source de retentissement psychologique et social important. L'atteinte et la transformation du visage par la maladie et les traitements entraînent souvent une métamorphose corporelle et identitaire chez ces malades [2]. Les patients sont stigmatisés et observent souvent une transformation de leur sociabilité.

Notre chapitre se propose de décrire les principales modifications liées aux cancers de la tête et du cou et à leurs traitements puis de répertorier les principales d'échelles d'évaluation mises à disposition des praticiens. Cette recherche s'est volontairement limitée à l'exploration de 6 thématiques de qualité de vie et à un recensement d'échelles quantitatives validées en français. L'approche qualitative pourra faire l'objet d'un autre document [3].

Les outils de qualité de vie globaux

La qualité de vie mesure la place de « soi dans le monde ». Elle n'est pas simplement un reflet des conséquences physiques de la maladie mais un témoin des répercussions du cancer et des traitements sur le psychisme des individus et son impact social. Les évaluations sont multiples comme l'indiquent les échelles présentées ci-dessous mais doivent être interprétées avec prudence.

Les échelles génériques, les plus utilisées en cancérologie ORL sont la Short Form-36 (SF-36) ou sa version abrégée Short Form-12 (SF-12) et la EuroQol EQ-5D. Les échelles spécifiques au cancer, sont la QLQ-C30 et la Functional Assessment of Cancer Therapy - General (Fact-G) et plus précisément pour les cancers ORL, les échelles les plus utilisées dans la littérature sont la QLQ-H&N35, la Functional Assessment of Cancer Therapy – Head and Neck (Fact-H&N) et l'University of Washington Questionnaire (UW-QOL) [4]. L'échelle QLQ-H&N35 est en cours de révision afin de mieux prendre en compte les effets secondaires liés à la chirurgie ou la chimio-radiothérapie [5, 6].

La nutrition-alimentation

La prévalence de la dénutrition des patients atteints d'un cancer des VADS est estimée en France à 49 % en 2005 et à 42 % en 2012 [7]. Cette dénutrition importante conduit à une moindre efficacité des thérapeutiques, à une majoration de leur toxicité et impacte sur la qualité de vie des patients. Les équipes de nutrition se sont multipliées au sein des équipes. Les ORL ont pleinement pris conscience de l'importance d'intégrer cette thématique en pré, pendant et après l'institution des traitements. Les principaux éléments d'évaluations sont intégrés dans différentes échelles qui permettent d'optimiser la prise en charge des individus et leur suivi [8]. Le Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) est un autoquestionnaire permettant l'évaluation nutritionnelle des patients atteints de cancer dont l'utilisation est préconisée par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) [9].

La douleur

La prescription pour les patients atteints d'un cancer des VADS atteint au diagnostic 35 % pour le palier III des morphiniques et 81 % pour les paliers II et III des opiacés. Ces chiffres à deux ans, sont respectivement de 10 et 53 % [3].

La douleur est principalement évaluée de façon unidimensionnelle par des échelles analogiques visuelles (EVA) [10]. La dimension douleur est présente dans la majorité des échelles globales. Un questionnaire spécifique « douleur » existe : le Questionnaire Concis sur les Douleurs (QCD) [11], il s'agit de la version française du Brief Pain Inventory (BPI). Il permet d'évaluer différentes composantes de la

douleur en cancérologie : intensité, soulagement, incapacité fonctionnelle, retentissement social, vie de relation et détresse psychologique.

Les séquelles

Les échelles permettant l'évaluation des séquelles fonctionnelles sur la phonation, la déglutition et la respiration sont présentées dans le rapport 2014 de la Société Française d'ORL consacrée aux complications et séquelles des traitements des cancers des VADS.

Il convient de citer en complément l'Eating Assessment Tool (EAT-10) [12] qui est un questionnaire contenant 10 items permettant de dépister la dysphagie et la sévérité des symptômes.

L'évaluation psychologique

Elle s'appuie sur les analyses des conduites addictives, l'anxiété et dépression, la fatigue et le sommeil. L'appréciation de l'apparence corporelle et la sexualité complètent ce type d'évaluation.

Plusieurs échelles de screening de l'alcoolisme existent : l'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), la Cut-down Annoyed Guilty Eye-opener (CAGE), la Rapid Alcohol Problem Screen 4 (RAPS4) et la RAPS4-QF (questionnaire RAPS4 comprenant deux questions supplémentaires sur la quantité et la fréquence de consommation d'alcool) [13]. En ce qui concerne le tabagisme, l'échelle la plus utilisée, malgré des propriétés psychométriques non optimales est le test de Fagerström [14]. Une échelle évaluant la consommation d'alcool, de tabac et de substances psychoactives est très présente dans la littérature : l'échelle Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) [15].

Les échelles spécifiques à la fatigue sont la Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (Facit-F), la Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, for patients with Anemia/Fatigue (Fact-An) [4] et le Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) [16]. Les échelles de dépression les plus utilisées sont : l'Hospital Anxiety and Depression scale (HADS), la Beck depression inventory (BDI) et le Centre for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) [4].

L'Edmonton Symptom Assessment System Revised a été conçu pour une population en situation palliative pour dépister la détresse à travers différents symptômes : la douleur, la fatigue, la nausée, la dépression, l'anxiété, la somnolence, l'appétit, le bien-être, et l'essoufflement. Le questionnaire, non validé en français [17], est disponible à l'adresse suivante : http://www.palliative.org/newpc/professionals/tools/esas.html.

Les échelles Derriford Appearance Scale : DAS59 et DAS24 [18], validées en français, permettent d'évaluer les dimensions suivantes : la conscience de soi générale, la conscience de soi sociale, la conscience de soi du visage, la conscience de soi sexuelle et corporelle et le concept de soi négatif.

Les évaluations fonctionnelles spécifiques

Dents et ouverture buccale

Le Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI) [19] est une échelle spécifique buccodentaire validée en français qui comprend trois dimensions : l'aspect fonctionnel (manger, parler, avaler), l'aspect psychosocial (préoccupations, malaise relationnel, aspect) et l'aspect douleur/inconfort (médicaments, sensibilité gingivale, inconfort lors de la mastication de certains aliments).

Un module additionnel concernant la santé orale (Oral Health), du QLQ-C30 de l'EORTC est en cours de développement : le QLQ-OH17 [20]. Il évalue en 17 questions, quatre échelles (douleur/gêne, xérostomie, alimentation, information) et trois items simples liés à l'utilisation de prothèses dentaires.

Olfaction, goût

À notre connaissance, il n'existe pas d'autoquestionnaire validé dans le domaine du cancer et en français [21].

La sociabilité des patients et des proches : échelles sociales avec impact sur le patient et les proches (échelle d'épuisement)

L'outil qui nous semble le plus pertinent pour évaluer la vulnérabilité psycho-sociale des patients est le score d'Évaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé (EPICES) [22].

Parallèlement et longtemps ignorés, les proches des patients subissent indirectement les modifications familiales, sociales et professionnelles engendrées par le cancer. Les conjoints assurent les soins au domicile (toilette, soutien émotionnel, etc.) et s'investissent dans la prise en charge du patient [23]. Le malade est parfois un fardeau à l'origine d'un retentissement sur le quotidien de vie des familles. La vie des proches est rythmée par l'état du patient. Ces familles sont fréquemment marquées par une diminution de leur qualité de vie comparable ou supérieure à celle des patients [24, 25]. Une détresse psychologique a été relatée chez 20 à 30 % des familles apportant des soins au patient au domicile [26]. La prévalence de la dépression chez 14,7 % des proches [27]. Les travaux sur les conséquences de la maladie restent encore limités.

Trois questionnaires permettent d'évaluer l'impact de la maladie sur les proches. Le CareGiver Oncology Quality of Life questionnaire (CarGOQoL) [28] permet d'évaluer 10 dimensions centrées notamment le bien-être psychologique, le fardeau, les relations avec les soignants. Le Caregiver Quality of Life Index Cancer (CQOLC) Scale [29] évalue trois dimensions : l'altération de la qualité de vie spécifique au rôle d'aidant, la communication familiale et conjugale et l'insatisfaction du soutien social. Le Caregiver Reaction Assessment (CRA) [30] évalue cinq dimensions : la perturbation des activités, les problèmes financiers, l'absence de soutien familial, les problèmes de santé et l'impact de l'aide sur l'estime de soi.

L'évaluation quantitative de la qualité de vie permet d'envisager l'optimisation de la prise en charge des patients porteurs d'un cancer des VADS et de guider la réhabilitation et la mise en place des soins de support adaptés.

Références

[1] Drabe N, Zwahlen D, Büchi S, Moergeli H, Zwahlen RA, Jenewein J. Psychiatric morbidity and quality of life in wives of men with long-term head and neck cancer. Psychooncology févr 2008; 17(2) : 199–204.

[2] Fingeret MC, Yuan Y, Urbauer D, Weston J, Nipomnick S, Weber R. The nature and extent of body image concerns among surgically treated patients with head and neck cancer. Psychooncology 1 août 2012; 21(8) : 836–44.

[3] La vie deux ans après un diagnostic de cancer - De l'annonce à l'après-cancer - Publications - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 11 sept 2014]. Disponible sur : http://www.e-cancer.fr/publications/99-recherche/774-la-vie-deux-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-de-lannonce-a-lapres-cancer

[4] Heutte N, Plisson L, Lange M, Prevost V, Babin E. Les outils de qualité de vie en cancérologie ORL. Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale févr 2014; 131(1) : 24–35.

[5] Singer S, Arraras JI, Chie W-C, Fisher SE, Galalae R, Hammerlid E, et al. Performance of the EORTC questionnaire for the assessment of quality of life in head and neck cancer patients EORTC QLQ-H&N35 : a methodological review. Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil oct 2013; 22(8) : 1927–41.

[6] Singer S, Arraras JI, Baumann I, Boehm A, Chie W-C, Galalae R, et al. Quality of life in patients with head and neck cancer receiving targeted or multimodal therapy--update of the EORTC QLQ-H&N35, Phase I. Head Neck sept 2013; 35(9) : 1331–8.

[7] Hébuterne X, Gyan E, Lacau de Saint Guily J, Goldwasser F, Raynard B. O50 Évolution de la prévalence de la dénutrition et de sa prise en charge chez des malades atteints de cancer en France. Nutr Clin Métabolisme déc 2013; 27; Supplement 1 : S48–9.

[8] Babin E, Heutte N, Grandazzi G, Prévost V, Robard L. Quality of life and supportive care in head and neck cancers. Bull Cancer (Paris) 1 mai 2014; 101(5) : 505–10.

[9] Bonnes pratiques diététiques en cancérologie : dénutrition et évaluation nutritionnelle. Nutr Clin Métabolisme juin 2002; 16(2) : 97–124.

[10] Cabot I, Le May S, Besner G. Revue critique des outils d'évaluation de la douleur chez une clientèle adulte souffrant de cancer. Rech Soins Infirm 1 sept 2007; 90(3) : 35–57.

[11] Larue F, Colleau SM, Fontaine A, Brasseur L. Oncologists and primary care physicians' attitudes toward pain control and morphine prescribing in France. Cancer 1 déc 1995; 76(11) : 2375–82.

[12] Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, et al. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). Ann Otol Rhinol Laryngol déc 2008; 117(12) : 919–24.

[13] Geneste J, Pereira B, Arnaud B, Christol N, Liotier J, Blanc O, et al. CAGE, RAPS4, RAPS4-QF and AUDIT Screening Tests for Men and Women Admitted for Acute Alcohol Intoxication to an Emergency Department : Are Standard Thresholds Appropriate? Alcohol Alcohol 13 mars 2012; ags027.

[14] Underner M, Le Houezec J, Perriot J, Peiffer G. Les tests d'évaluation de la dépendance tabagique. Rev Mal Respir avr 2012; 29(4) : 462–74.

[15] Khan R, Chatton A, Nallet A, Broers B, Thorens G, Achab-Arigo S, et al. Validation of the French version of the alcohol, smoking and substance involvement screening test (ASSIST). Eur Addict Res 2011; 17(4) : 190–7.

[16] Gentile S, Delarozière JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL. Validation of the French « multidimensional fatigue inventory » (MFI 20). Eur J Cancer Care (Engl) mars 2003; 12(1) : 58–64.

[17] Feldstain A, Tomei C, Belanger M, Lebel S. Screening for distress in patients with cancer : methodologic considerations. Curr Oncol avr 2014; 21(2) : e330–3.

[18] Djan R, Penington A. A systematic review of questionnaires to measure the impact of appearance on quality of life for head and neck cancer patients. J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS mai 2013; 66(5) : 647–59.

[19] Tubert-Jeannin S, Riordan PJ, Morel-Papernot A, Porcheray S, Saby-Collet S. Validation of an oral health quality of life index (GOHAI) in France. Community Dent Oral Epidemiol août 2003; 31(4) : 275–84.

[20] Hjermstad MJ, Bergenmar M, Fisher SE, Montel S, Nicolatou-Galitis O, Raber-Durlacher J, et al. The EORTC QLQ-OH17 : a supplementary module to the EORTC QLQ-C30 for assessment of oral health and quality of life in cancer patients. Eur J Cancer Oxf Engl 1990 sept 2012; 48(14) : 2203–11.

[21] Gamper E-M, Zabernigg A, Wintner LM, Giesinger JM, Oberguggenberger A, Kemmler G, et al. Coming to your senses : detecting taste and smell alterations in chemotherapy patients. J Pain Symptom Manage. A systematic review déc 2012; 44(6) : 880–95.

[22] Sass C, Belin S, Chatain C, Moulin J-J, Debout M, Duband S. Social vulnerability is more frequent in victims of interpersonal violence : value of the EPICES score. Presse Médicale Paris Fr 1983 juin 2009 ; 38(6) : 881–92.
[23] Nijboer C, Tempelaar R, Sanderman R, Triemstra M, Spruijt RJ, van den Bos GA. Cancer and caregiving : the impact on the caregiver's health. Psychooncology févr 1998 ; 7(1) : 3–13.
[24] Blanchard CG, Albrecht TL, Ruckdeschel JC. The crisis of cancer : psychological impact on family caregivers. Oncol Williston Park N févr 1997 ; 11(2) : 189–94 discussion 196, 201-2.
[25] Grunfeld E, Coyle D, Whelan T, Clinch J, Reyno L, Earle CC, et al. Family caregiver burden : results of a longitudinal study of breast cancer patients and their principal caregivers. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can 8 juin 2004 ; 170(12) : 1795–801.
[26] Pitceathly C, Maguire P. The psychological impact of cancer on patients' partners and other key relatives : a review. Eur J Cancer Oxf Engl 1990 juill 2003 ; 39(11) : 1517–24.
[27] Lee Y, Lin P-Y, Chien C-Y, Fang F-M. Prevalence and risk factors of depressive disorder in caregivers of patients with head and neck cancer. Psychooncology. 10 juill 2014.
[28] Minaya P, Baumstarck K, Berbis J, Goncalves A, Barlesi F, Michel G, et al. The CareGiver Oncology Quality of Life questionnaire (CarGOQoL) : Development and validation of an instrument to measure the quality of life of the caregivers of patients with cancer. Eur J Cancer avr 2012 ; 48(6) : 904–11.
[29] Lafaye A, De Chalvron S, Houédé N, Eghbali H, Cousson-Gélie F. The Caregivers Quality of Life Cancer index scale (CQoLC) : an exploratory factor analysis for validation in French cancer patients' spouses. Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil févr 2013 ; 22(1) : 119–22.
[30] Antoine P, Quandalle S, Christophe V. Vivre avec un proche malade : évaluation des dimensions positive et négative de l'expérience des aidants naturels. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr mai 2010 ; 168(4) : 273–82.

Réhabilitation, ingénierie tissulaire, prothèses

F. Espitalier, P. Schultz, O. Malard

Ingénierie tissulaire en ORL

L'ingénierie tissulaire se définit par la création de nouveaux tissus par production ou utilisation de cellules, de médiateurs biologiques et de matrices. La matrice (biomatériaux ou dérivés de tissus naturels) donne la forme et le soutien de cette architecture, les cellules venant la coloniser à l'aide de molécules signal favorisant multiplication et différenciation [1]. L'ingénierie tissulaire peut également utiliser différents tissus pour reconstituer partiellement un organe. En ORL, bien que marginales, plusieurs reconstructions bénéficient déjà de ces techniques et de nombreux travaux sont en cours afin de passer de la cellule à l'organe. Dans tous ces cas, la reconstruction est statique c'est-à-dire sans possibilité de mobilité par contrôle neurologique.

Ingénierie tissulaire in vivo

Il s'agit de reconstructions du pavillon de l'oreille, de la pyramide nasale, de la trachée [2] voire de la mandibule [3]… Elles font appel à du cartilage ou de l'os, à de l'épithélium (muqueuse ou peau) et à un tissu de vascularisation correspondant à un lambeau le plus souvent musculaire ou cutané pédiculé et microanastomosé. Le principe repose sur des greffes multiples (cartilage, peau, muqueuse), sur un support nourricier (lambeau) qui est prélevé puis anastomosé en lieu et place de l'organe remplacé.

Ingénierie tissulaire in vitro

Le développement de l'organe ou d'une partie de l'organe est réalisé in vitro. Des cellules différenciées ou souches sont cultivées dans des liquides biologiques et assemblées grâce à des bioréacteurs (dépose couche par couche de cellules) ou à la faveur de médiateurs biologiques (ex. facteurs de croissance, hormones). L'objectif est de favoriser des reconstructions sans prélèvements tissulaires significatifs et de produire des cellules identiques à l'organe remplacé [4]. En pratique en ORL, l'ingénierie tissulaire in vitro en est à ses débuts, la revascularisation du tissu transféré reste précaire et les propriétés biomécaniques des tissus créés médiocres.

Prothèses phonatoires

Principes

La première prothèse phonatoire a été proposée en 1874 par Gussenbauer [5] lors de la première laryngectomie totale effectuée par Billroth. Mais avec l'invention rapide de la voix œsophagienne, l'absence de contrôle du problème

infectieux et les contraintes technologiques, ces techniques de réhabilitation sont restées marginales jusque dans les années 1970. C'est alors que Eric Blom et Mark Singer ont fait entrer la réhabilitation après laryngectomie totale par prothèse phonatoire dans l'ère moderne [6]. La prothèse phonatoire (PP) correspond à un tube de silicone inséré dans une fistule trachéo-œsophagienne haute réalisée dans le même temps que la laryngectomie totale (fistule primaire) ou secondairement après cicatrisation totale (fistule secondaire). L'extrémité œsophagienne de la prothèse est munie d'une valve anti-retour empêchant le passage des aliments dans le sens œsophage-trachée mais autorisant un passage de flux d'air pulmonaire de la trachée vers l'œsophage. L'air présent dans l'œsophage est éructé, permettant la vibration de la muqueuse du sphincter crico-pharyngien. Le son produit est amplifié grâce aux résonateurs anatomiques restants et articulé pour produire le langage [7]. Les principales prothèses disponibles en France sont les prothèses Blom-Singer® (silicone), Newvox® (polyurethane) et Provox® (silicone).

Résultats

La qualité vocale, la longueur d'émission phonatoire et l'intensité sonore sont largement meilleures que celles produites par la voix œsophagienne qui résulte simplement de l'air contenu dans l'œsophage et le pharynx. La rééducation de la phonation par prothèse phonatoire permet une restauration vocale dans plus de 90 % des cas après rééducation orthophonique [8].

Contre-indications

Les chirurgies pharyngo-laryngées extensives séparant notamment la trachée de l'œsophage sont des contre-indications à la mise en place primaire des PP. Les traitements à dose hypocoagulante ainsi que les incompétences physiques ou psychiques sont des contre-indications relatives à la pose primaire ou secondaire des PP [9].

Utilisation et complications

La présence d'une PP impose un nettoyage quotidien par une brosse adaptée et une surveillance clinique en raison de fuites possibles intra- ou périprothétiques. Un changement régulier est nécessaire, mais assuré en consultation conventionnelle [8, 9].

Les fuites à travers la prothèse sont liées à la dégradation de la valve en silicone le plus souvent par des biofilms de *Candida* responsables d'une durée de vie moyenne de la prothèse de 4–6 mois. La prévention de la dégradation (changement des habitudes alimentaires, traitement d'un reflux gastro-œsophagien) n'est pas ou peu efficace. Le renforcement de la valve par de l'oxyde d'argent (Blom-Singer Avantage®) ou par modification du matériau *e.g.* fluoroplastic, aimant (Provox Activalve®) permet de multiplier par 2–3 fois la durée de vie, mais le remboursement de ces prothèses n'est pas assuré par la sécurité sociale française.

Les fuites périprothétiques correspondent à un élargissement de la fistule ou à un amincissement du mur trachéo-œsophagien. En cas d'amincissement du mur, une prothèse moins longue est proposée, la réduction de taille devant être limitée car un amincissement constant est signe de fragilité de celui-ci. Des prothèses à collerettes larges ou le rajout de rondelles supplémentaires (Provox®) peuvent permettre de traiter un élargissement modéré de la fistule. Dans certains cas, l'ablation de la prothèse temporaire ou totale est préférable, associé ou non à l'injection dans les bords de la fistule de fillers (graisse, collagène, acide hyaluronique) afin d'éviter un élargissement massif de celle-ci. Il peut être nécessaire d'interposer du muscle pour obtenir un mur trachéo-œsophagien suffisant pour fermer la fistule si cela devient nécessaire.

Larynx artificiel

L'idée d'élaborer une prothèse repose sur l'impossibilité actuelle de concevoir un organe à la fois intégré dans l'organise et contrôlé par des effecteurs efficaces sous contrôle neurologique central. Ces conditions sont cependant indispensables pour permettre un fonctionnement physiologique de la respiration et de la déglutition, afin de supprimer l'orifice de trachéostomie [10]. Un projet de larynx artificiel appelé Eureka Project EU 723 a vu le jour en 1992 à Groningen aux Pays-Bas sous la direction de G.J. Verkerke et I.F. Herrmann. Un groupe d'étude l'EGL (European Study Group for Functional Reconstruction after Total Laryngectomy) a été constitué en ce sens et un prototype développé mais sans pouvoir aboutir à des implantations de prothèses laryngées tant chez l'animal que chez l'homme.

À Strasbourg, C. Debry, en collaboration avec l'équipe du service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, les hôpitaux universitaires de Strasbourg, l'unité Inserm 1121 de Strasbourg et la société Protip développe depuis le début des années 1990 [11] des travaux avec un objectif similaire. Ces études ont porté sur le développement d'un biomatériau substituable aux cartilages laryngés prolongeant la trachée et totalement intégré aux tissus environnants. Ce biomatériau a été validé par des essais chez le petit et le

gros animal. Parallèlement, des essais se sont poursuivis par la conception d'une valve amovible fonctionnant comme un sphincter laryngé et venant se fixer sur la partie intégrée, l'ensemble constituant la prothèse laryngée [12] ou larynx artificiel. Cette prothèse est actuellement en cours d'essai chez l'homme (5 implantations à ce jour dont la première mondiale en 2012) et bénéficie d'améliorations constantes tant dans sa partie fixe qu'amovible. Cette dernière s'intègre également dans une prothèse destinée à traiter les troubles de la déglutition et implantable comme prothèse endolaryngée. Des équipes européennes sont maintenant associées à ce projet, tant sur le plan fondamental que clinique.

Prothèses salivaires (tube de Montgomery)

En 1955, Montgomery a décrit l'utilisation d'un tube en polyéthylène dans l'œsophago-pharyngo-laryngectomie-totale pour servir de «tuteur» lors de la reconstruction de la continuité digestive [13]. En silicone et de forme modifiée, le tube salivaire (ou *salivary bypass tube*) a ensuite été décrit par Montgomery pour traiter les fistules et sténoses pharyngo-œsophagiennes. Le but est de diminuer la quantité de salive au contact des tissus, tout en calibrant le pharynx et l'œsophage cervical. Le tube salivaire de Montgomery est disponible en 7 tailles, d'un diamètre externe variant de 8 à 20 mm. La longueur est constante, de 191 mm. La partie supérieure est en forme d'entonnoir, afin de recueillir la salive et de maintenir le positionnement du tube.

Le tube salivaire est actuellement utilisé en chirurgie des VADS dans deux situations principales :

- de manière préventive, lors de la reconstruction de la continuité digestive après pharyngo-laryngectomie totale circulaire ou étendue à l'œsophage cervical, dans le but de limiter la survenue de fistules et sténoses pharyngo-œsophagiennes (fig. 7.1);
- de manière curative, lors du traitement d'une fistule ou d'une sténose pharyno-œsophagienne.

L'intérêt de l'insertion d'un tube salivaire à but préventif lors de ce type de chirurgie est débattu; en effet, il n'est pas exclu que le tube puisse constituer un facteur traumatisant surajouté. Une seule étude publiée s'est intéressée à comparer les taux de fistules et de sténoses chez des patients opérés de pharyngo-laryngectomie totale étendue reconstruite à l'aide d'un lambeau libre avec ou sans tube salivaire [14]. L'analyse univariée de 103 patients a montré une diminution significative de la survenue de fistules en présence d'un tube salivaire (22,4 % vs 7,4 %); en analyse multivariée, cette différence n'était plus significative. En revanche, l'étude n'a pas montré de différence en termes de survenue de sténose. Les autres études publiées utilisant

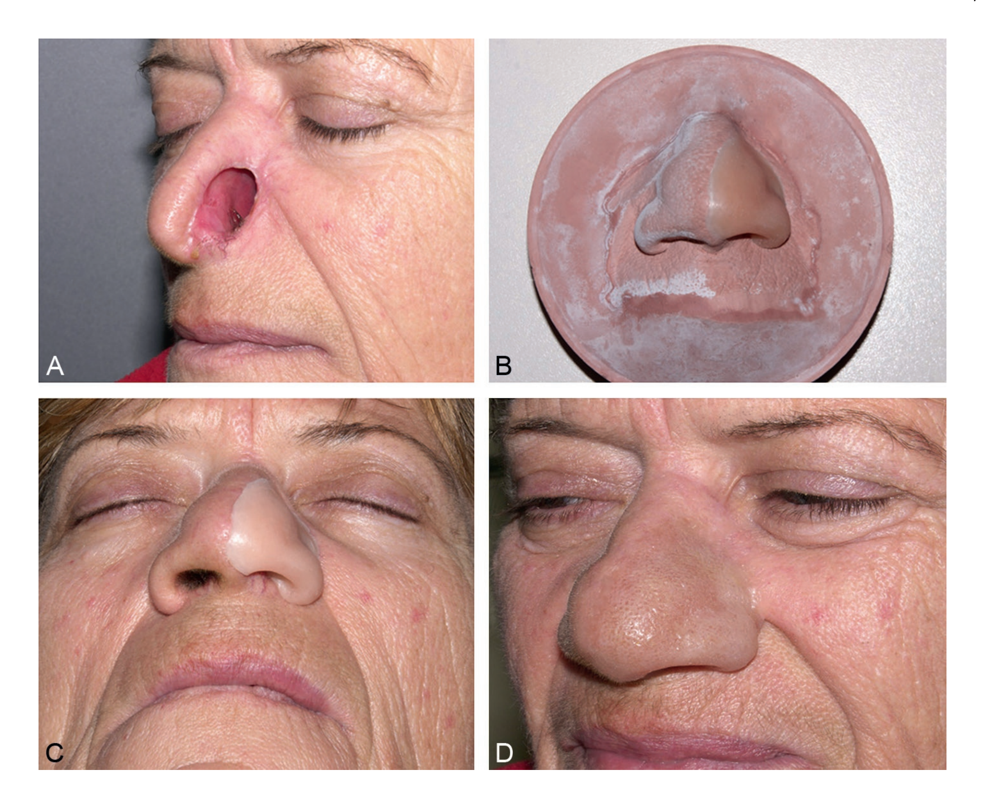


Fig. 7.1.

Perte de substance hémi-nasale gauche (A). Confection d'un positif plâtré et du moulage en cire (B) qui est essayé et ajusté sur le patient (C) et aspect définitif (D).

ou non un tube salivaire dans cette indication montraient des taux de fistules sensiblement inférieurs en présence de tube salivaire, quel que soit le type de lambeau utilisé pour la reconstruction, alors que les taux de sténoses semblaient proches avec ou sans insertion de tube salivaire. Pour le lambeau antébrachial, le taux de fistules variait de 20 à 32 % en l'absence de tube salivaire, et de 9 % à 20 % avec tube salivaire. Pour le lambeau antérolatéral de cuisse, le taux de fistules était de l'ordre de 9 % sans tube salivaire, et de 0 à 8 % avec tube salivaire. Pour le lambeau musculo-cutané de grand pectoral, lors de l'utilisation d'un tube salivaire, le taux de fistules variait de 0 % à 27 % [15, 16]. Sans utilisation de tube salivaire, le taux de fistules variait de 25 % à 45 %. Leon et al. ont réalisé une étude coût-bénéfice de l'utilisation du tube salivaire dans la reconstruction hypopharyngée [17]. Ils ont montré que si le tube salivaire ne diminuait pas la survenue des fistules salivaires, il avait tendance à en diminuer l'intensité et donc la durée d'hospitalisation.

L'utilisation du tube salivaire pour le traitement des fistules et sténoses pharyngo-œsophagiennes a été rapportée dans de nombreuses situations : en présence d'une tumeur évoluée, après ingestion de caustique, en cas de sténose après chirurgie ou radiothérapie.

Les complications liées à l'utilisation du tube salivaire sont rares, et principalement de deux ordres. D'une part le risque de migration du tube dans les voies digestives a été rapporté par plusieurs équipes. Une migration iléale du tube nécessitant une chirurgie abdominale compliquée d'une péritonite a été à l'origine du décès d'un patient. Pour limiter ce risque, la fixation du tube salivaire à la sonde naso-gastrique a été proposée [18]. D'autre part, plusieurs publications ont rapporté des saignements digestifs par lésion de la paroi œsophagienne avec perforation digestive et érosion de l'aorte ou d'une artère sous-clavière rétro-œsophagienne entraînant à chaque fois le décès du patient [19].

Épithèses

Définition et prescription

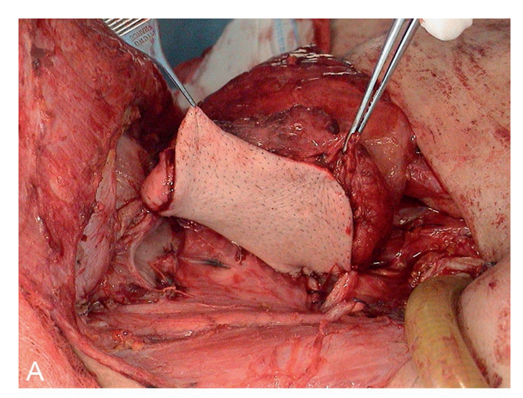
Les épithèses sont des prothèses faciales ou maxillo-faciales, ayant pour fonction de couvrir et remplacer une partie manquante du visage et du cou [20]. Après prescription et sous réserve de l'agrément de l'épithésiste par le ministère de la Santé, les patients peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100 % de leur épithèse, conformément au Titre II, Chapitre 5, « Prothèses oculaires et faciales » de la Liste des Produits et Prestations (LPP) remboursable par l'Assurance Maladie.

Réalisation (fig. 7.2)

La première étape consiste à prendre une empreinte de la zone à reconstruire : l'épithésiste utilise une silicone très fluide, réticulant par condensation, afin de recueillir les détails de la zone à appareiller avec un maximum de précision. La confection des finitions de surface, pour obtenir, par sculpture, le grain de peau, la reconstitution d'éventuelles rides ou ridules et d'irrégularités tégumentaires est effectuée manuellement, puis à l'aide de pigments naturels mélangés à un silicone fluide, l'épithésiste réalise en la peignant la coloration de l'épithèse ainsi peinte dans ses moindres détails avec des micro-pinceaux, pour s'intégrer au sein des tissus environnants, au sein des vaisseaux, télangiectasies, tavelures de contiguïté [21, 22].

Types

- Épithèse fixée par collage limité par le poids de la prothèse.
- Épithèse fixée sur monture de lunettes.
- Épithèse fixée par un système de clips ou d'aimants sur des implants à ancrage osseux.
- Épithèse enchâssée dans des contre-dépouilles existantes sur la zone opérée.



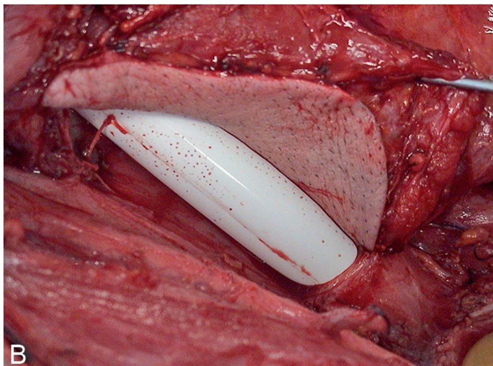


Fig. 7.2.
Mise en place d'un lambeau musculo-cutané de grand pectoral en fer-à-cheval (A) après PLT circulaire. Mise en place du tube de calibrage salivaire de Montgomery (B).

Prothèses dentaires amovibles implanto-portées

Le principe repose sur la mise en place d'implants dentaires sur lesquels sont vissés des éléments de rétention (bouton pression ou barres) permettant la fixation d'une prothèse. La bonne tenue de la prothèse offre un plus grand confort de mastication et d'élocution. Les implants ne sont pas responsables de la pression engendrée par une prothèse conventionnelle qui favorise une perte de la masse osseuse (atrophie osseuse). L'indication principale est l'édentation complète mandibulaire ou maxillaire mais ces prothèses peuvent également trouver leurs indications sur une édentation partielle. Au niveau de la mandibule, 3 à 4 implants sont nécessaires. L'avantage de la barre par rapport aux boutons pressions est la possibilité d'une mise en charge immédiate. Pour le maxillaire, il est recommandé de favoriser la prothèse sur barre avec quatre à six implants. Comme toute prothèse dentaire, un nettoyage est nécessaire après chaque repas. La durée de vie des points d'ancrage est par ailleurs supérieure à 10 ans.

Conclusion

Les dispositifs médicaux sont largement utilisés pour la prise en charge des pathologies cancérologiques cervico-faciales. Ils peuvent être utilisés dans les phases de cicatrisation ou dans la réhabilitation fonctionnelle de pathologies sources de mutilations esthétiques, vocales. Le chirurgien ORL doit parfaitement garder à l'esprit qu'un matériau implanté peut être source de complications, et que son utilisation et les bénéfices attendus doivent toujours être mis en balance avec les risques potentiels de son utilisation.

Références

[1] Nussenbaum B, Teknos TN, Chepeha DB. Tissue engineering : the current status of this futuristic modality in head neck reconstruction. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004 ; 12(4) : 311–5.

[2] Olias J, Millan G, da Costa D. Circumferential tracheal reconstruction for the functional treatment of airway compromise. Laryngoscope 2005 ; 115(1) : 159–61.

[3] Warnke PH, Springer IN, Wiltfang J, Acil Y, Eufinger H, Wehmoller M, et al. Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man. Lancet 2004 ; 364(9436) : 766–70.

[4] Fishman JM, Wiles K, Lowdell MW, De Coppi P, Elliott MJ, Atala A, et al. Airway tissue engineering : an update. Expert Opin Biol Ther 2014 ; 14(10) : 1477–91.

[5] Gussenbauer C. Ueber die erste durch Th. Billroth am Menschen ausgefuerte Kehlkopf-Extirpation. Arch Klin Chir 1874 ; 17 : 343–56.

[6] Blom ED, Singer MI, Hamaker RC. Tracheostoma valve for post-laryngectomy voice rehabilitation. Ann Otol Rhinol Laryngol 1982 ; 91(6) : 576–8.

[7] Kapila M, Deore N, Palav RS, Kazi RA, Shah RP, Jagade MV. A brief review of voice restoration following total laryngectomy. Indian J Cancer 2011 ; 48(1) : 99–104.

[8] Kress P, Schafer P, Schwerdtfeger FP, Rosler S. Are modern voice prostheses better ? A lifetime comparison of 749 voice prostheses. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies 2014 ; 271(1) : 133–40.

[9] Pawar PV, Sayed SI, Kazi R, Jagade MV. Current status and future prospects in prosthetic voice rehabilitation following laryngectomy. J Cancer Res Ther 2008 ; 4(4) : 186–91.

[10] Schultz P, Charpiot A, Vautier D, Guillere F, Debry C. Research solutions to find the conception of artificial larynx. Journal of otolaryngology - head & neck surgery 2010 ; 39(4) : 410–4.

[11] Debry C. Conception, réalisation et expérimentation d'une prothèse laryngée totale. Paris : Thèse d'université ; 1994 XIII.

[12] Debry C, Dupret-Bories A, Vrana NE, Hemar P, Lavalle P, Schultz P. Laryngeal replacement with an artificial larynx after total laryngectomy : The possibility of restoring larynx functionality in the future. Head Neck 2014 ; 36(11) : 1669–73.

[13] Montgomery WW. Plastic esophageal tube. Ann Otol Rhinol Laryngol 1955 ; 64(2) : 418–21.

[14] Punthakee X, Zaghi S, Nabili V, Knott PD, Blackwell KE. Effects of salivary bypass tubes on fistula and stricture formation. JAMA Facial Plast Surg 2013 ; 15(3) : 219–25.

[15] Jegoux F, Ferron C, Malard O, Espitalier F, Beauvillain de montreuil C. Reconstruction of circumferential pharyngolaryngectomy using a 'horseshoe-shaped' pectoralis major myocutaneous flap. J Laryngol Otol 2007 ; 121(5) : 483–8.

[16] Espitalier F, Ferron C, Leux C, Jegoux F, Durand N, Beauvillain de Montreuil C, et al. Results after U-shaped pectoralis major myocutaneous flap reconstruction of circumferential pharyngeal defects. Laryngoscope 2012 ; 122(12) : 2677–82.

[17] Leon X, Quer M, Burgues J. Montgomery salivary bypass tube in the reconstruction of the hypopharynx. Cost-benefit study. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999 ; 108(9) : 864–8.

[18] Bitter T, Pantel M, Dittmar Y, Guntinas-Lichius O, Wittekindt C. Stent migration to the ileum : a potentially lethal complication after Montgomery salivary bypass tube placement for hypopharyngeal stenosis after laryngectomy. Head Neck 2012 ; 34(1) : 135–7.

[19] Inman JC, Kim P, McHugh R. Retroesophageal subclavian artery--esophageal fistula : a rare complication of a salivary bypass tube. Head Neck 2008 ; 30(8) : 1120–3.

[20] Arcuri MR, LaVelle WE. Prosthetics in nasal reconstruction. Facial Plastic Surg 1994 ; 10(4) : 382–8.

[21] Ethunandan M, Downie I, Flood T. Implant-retained nasal prosthesis for reconstruction of large rhinectomy defects : the Salisbury experience. Int J Oral Maxillofac Surg 2010 ; 39(4) : 343–9.

[22] Flood TR, Russell K. Reconstruction of nasal defects with implant-retained nasal prostheses. Br J Oral Maxillofac Surg 1998 ; 36(5) : 341–5.

Soins de support en cancérologie ORL : douleur, aspects psychologiques

F. Scotté, S. Hans

Un cas clinique

Un patient de 56 ans est adressé pour un cancer du sinus piriforme avec des lésions secondaires pulmonaires. Au passé alcoolo-tabagique, il est divorcé et a perdu de vue ses deux enfants. Il a consulté son médecin traitant en raison d'une dysphagie avec une perte de poids de 10 kilogrammes en 3 mois. Dans ce contexte d'amaigrissement et d'asthénie, il a perdu récemment son emploi d'agent de sécurité. Il exprime, dès le début de la consultation, des difficultés à se projeter dans l'avenir. Tout au long de la consultation, il est prostré, passif, triste et douloureux.

Contexte, état des lieux

Cette situation clinique met en avant les souffrances que peuvent présenter les patients atteints de cancer ORL : l'isolement social, familial et professionnel, les troubles nutritionnels, la souffrance psychologique et somatique. Ces différents signes sont souvent au premier plan de ce type de pathologie.

Au travers de ces souffrances, doit être introduite la nécessité d'une réflexion précoce et pluridisciplinaire sur l'accompagnement des patients au cours de leur maladie cancéreuse. Cette prise en charge globale a été définie lors du premier plan cancer comme les Soins Oncologiques de Support (SOS) [1]. Leur définition est la suivante : « Ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades et à leurs proches, tout au long de la maladie, conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques, lorsqu'il y en a ». Ces soins ont pour objectif de développer un regard global autour du patient mais également de ses proches, afin de permettre d'appliquer réellement à chaque situation individuelle la notion de médecine personnalisée.

La circulaire du 22 février 2005 [1] rappelle que la mise en place et l'organisation des soins oncologiques de support des établissements « devra s'appuyer sur les acteurs, institutions et dispositifs existants. »

La loi du 4 mars 2002 ou loi « Kouchner » [2] avait déjà proposé de mettre en place un lien regroupant les différents acteurs des soins en ville ou à l'hôpital.

Le deuxième plan cancer, développé par le Pr Grünfeld [3], a mis l'accent sur la nécessité de poursuivre cet effort de lien entre l'hôpital et la ville, notamment avec les acteurs des soins au domicile, dont le médecin traitant.

La qualité d'accompagnement des patients est développée par la démarche des soins de support à toutes les phases de la maladie depuis le diagnostic jusqu'à la phase après cancer ou en lien avec les équipes prenant en charge le patient en fin de vie. Cette vision répond également à la démarche palliative et d'accompagnement global, comme l'a souligné la Société Française d'Accompagnement Palliatif : « Les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale. L'objectif des soins palliatifs est de soulager les douleurs physiques et les autres symptômes, mais aussi de prendre en compte la souffrance psychologique, sociale et spirituelle.

Les soins palliatifs et l'accompagnement [4] sont interdisciplinaires. Ils s'adressent au malade en tant que personne, à sa famille et à ses proches, à domicile ou en institution ». On retrouve la nécessité d'établir ce lien entre institution et lieu de vie du patient.

L'application de cette réflexion en oncologie ORL est incontournable au regard des situations complexes des patients et du pronostic des maladies de stade avancé lors du diagnostic.

De récentes études [5], menées dans le cadre du cancer bronchique, ont montré l'impact positif d'une intervention précoce d'équipes agissant autour de la qualité d'accompagnement global, tant sur la symptomatologie, sur la qualité de vie, que sur la survie des patients. Le bénéfice de cette démarche ne s'entend qu'en maintenant la complémentarité entre les équipes. On entend par là le lien entre équipes de soins curatifs et palliatifs, mais également les différents acteurs pouvant intervenir auprès du patient en institution et au domicile. Aucune étude de ce type n'a, à ce jour, été réalisée en pathologie ORL.

L'organisation des soins en ville fait pourtant défaut et une étude publiée [6] en 2012, relate l'impact d'une organisation spécifique des soins de support en établissement sur ce suivi en ville. En effet, il ressort de cette étude qu'une coordination pour la gestion des soins de support au domicile existe dans 40,3 % des établissements, notamment dans

les centres Unicancer, 69,2 % d'entre eux ayant une telle coordination. Cette organisation au domicile est également une spécificité des établissements publics par rapport au privé (44,5 % vs 19,6 %, $p < 0{,}01$). La présence d'une structure de coordination des soins de support dans l'établissement est également un facteur favorable à l'organisation de l'aval au domicile par rapport à l'absence de structure (53,1 % vs 25,8 %, $p < 0{,}01$), ainsi que l'existence d'une RCP (54,3 % vs 31,3 %, $p < 0{,}01$). Les auteurs de cet observatoire national français sur la mise en place et l'organisation des soins de support, ont noté l'absence de mise en valeur ou d'identification spécifiques des acteurs au domicile (médecin traitant, pharmacien, infirmières, etc.) recommandés par l'Institut National du Cancer dans la mesure 18 du 2e Plan cancer [3].

Des propositions de développement de programmes en SOS

Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de Soins de Support Oncologiques (RCP SOS)

L'objectif affiché dans la circulaire de la DHOS de 2005 est de promouvoir la réflexion en soins de support à travers la coordination des activités transversales développées autour du patient. En ce sens, la discussion en équipe autour des propositions thérapeutiques et environnementales semble indispensable à une bonne prise en charge, notamment dans le contexte du cancer ORL qui mobilise de nombreux acteurs tant sur le plan thérapeutique que de l'accompagnement (algologues, diététiciens, orthophonistes, kinésithérapeutes, psychologues…). Les décisions thérapeutiques se font au regard de l'état pathologique du patient et de ses capacités à recevoir un traitement. Les RCP d'organes doivent aborder la question de l'environnement du patient, néanmoins, le nombre souvent important de « dossiers » présentés, impose souvent de se focaliser sur l'attitude thérapeutique, plus que sur les détails de l'accompagnement. Des référentiels publiés par différentes sociétés savantes dont, en France, l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS) donnent un cadre aux prises de décisions concernant l'accompagnement des patients en situation souvent complexe, depuis le diagnostic (douleur, dénutrition, annonce de la maladie et de ses traitements) jusqu'à la phase « après cancer » identifiée dans le troisième plan cancer 2014–2019 ou en phase palliative (référentiel limitation et arrêt des traitements spécifiques).

Des symptômes à entendre et accompagner

Au-delà de la gestion des effets indésirables aigus des traitements spécifiques en cancérologie ORL, il convient d'être vigilant à certaines particularités.

Douleurs

On distingue en cancérologie ORL deux étiologies principales de la douleur :

- la douleur d'origine tumorale [7], présente chez 81 % des patients avant de débuter les traitements, est souvent un symptôme de découverte ;
- la douleur séquellaire [7] souvent liée au traitement dont les patients souffrent à 70 % en fin de traitement et jusqu'à 36 % à 6 mois de la fin de celui-ci.

Il existe des douleurs nociceptives (hyperstimulation des récepteurs nociceptifs), des douleurs neuropathiques (secondaires à une altération du système nerveux central ou périphérique) et des douleurs dites complexes qui associent plusieurs mécanismes. Les douleurs neuropathiques sont classiquement associées aux thérapies anticancéreuses (radiothérapie, chimiothérapie mais également chirurgie par lésions nerveuses). De composante multidimensionnelle, sensorielle, émotionnelle, comportementale et cognitive, la douleur est un symptôme difficile à prendre en charge et nécessite souvent de s'appuyer sur des professionnels spécialisés et de travailler en multidisciplinarité. Des recommandations de prise en charge ont été publiées par la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou [8–10].

Le premier temps fondamental est celui de l'évaluation de cette douleur, notamment par la recherche étiologique. Cette évaluation repose sur l'analyse des antécédents du patient (pathologiques, thérapeutiques et douloureux) et sur différentes échelles dont la plus facilement et couramment utilisée est l'échelle visuelle analogique (EVA) [11].

Dans le cas de douleurs neuropathiques, l'évaluation est plus spécifique et doit s'appuyer sur le questionnaire DN4 [12].

Les techniques d'accompagnement reposent sur des thérapies médicamenteuses ou non.

La douleur par excès de nociception recourt aux trois paliers d'antalgiques :

- palier 1 : antalgiques non morphiniques ; paracétamol et anti-inflammatoires ;
- palier 2 : antalgiques opioïdes faibles ; codéine et tramadol ;
- palier 3 : antalgiques opioïdes forts ; morphine, oxycodone, fentanyl…

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas aux antalgiques habituels et nécessitent de recourir aux anticonvulsivants et antidépresseurs.

Des coanalgésiques peuvent également être utilisés tels que la kétamine ou la toxine botulique A [13].

Psycho-oncologie

Une prise en charge conjointe par une équipe de psycho-oncologie permet de soulager les souffrances des patients et de leurs proches de même que les accompagnants et soignants. Nous avons ainsi montré qu'au moins une consultation avec un(e) oncopsychiatre a été nécessaire chez 82 % des patients atteints d'un cancer ORL de stade avancé [14]. De même, un impact psychologique a été enregistré dans 77 % des cas au cours d'une étude évaluant les souffrances psychologiques chez les patients et leurs proches suivant une irradiation pour un cancer ORL [15]. Ces difficultés d'accompagnement des patients atteints de cancer ORL impactent d'ailleurs sur les accompagnants eux-mêmes avec 14,7 % de dépression, imposant une prise en compte précoce des facteurs de risque psychologiques chez les proches [16].

À côté d'un accompagnement social des patients fragilisés par leur pathologie ORL et par les conséquences de son traitement, à côté de la prise en charge addictologique et psychologique chez les patients ayant un problème d'alcool et de tabac, il devient aujourd'hui souvent nécessaire d'assurer une présence dans le contexte du contage viral quand un HPV est mis en évidence dans la tumeur. Une évaluation initiale puis suivie est nécessaire à une prise en charge optimale des patients.

Nutrition

L'accompagnement nutritionnel au cours des cancers ORL est important dès la phase diagnostique. Il a été démontré un impact péjoratif de la dénutrition sur la morbidité et la mortalité postopératoire même en tenant compte d'autres facteurs tels que l'âge, le type et l'étendue du cancer [17]. De même, l'état nutritionnel impacte sur les toxicités liées à la radiothérapie. Des différences significatives ont été enregistrées sur la survenue de mucites et de perte de poids en faveur d'une intervention par une équipe de diététique [18].

Respiration, voix et parole

Les cancers ORL atteignent les organes clés de la vie de relation : la présence de la tumeur et les séquelles liées aux traitements peuvent entraîner une altération de la qualité de vie.

Pour les cancers du larynx et de l'hypopharynx, le concept de préservation d'organe correspond à la conservation des différentes fonctions physiologiques du larynx : la protection des voies aériennes supérieures avec une déglutition sans fausse route, la respiration et la phonation sans trachéotomie [19].

De nombreuses stratégies ont été développées pour éviter la laryngectomie totale compromettant la communication et la vie de relation. DeSanto et al. [20] ont souligné que même si les patients traités par une laryngectomie totale peuvent communiquer par la voix trachéo-œsophagienne plus « physiologique » que la voix œsophagienne, l'existence d'un trachéostome permanent altère grandement la qualité de vie de ces patients. Cette notion est mesurée depuis quelques années par des questionnaires, de qualité de vie, de qualité de voix et de déglutition [21]. Ces objets permettent aux médecins et aux orthophonistes de cibler les handicaps potentiels et de mettre en place des traitements, essentiellement de type rééducation orthophonique [22].

Après un cancer ORL

La phase « Après cancer » est mise en avant dans le cadre du plan cancer 2014–2019 [23]. Les souffrances des patients à distance du traitement de leur maladie sont multiples et intéressent des domaines généraux et spécifiques au domaine de l'ORL. Ainsi, une étude chinoise [24] menée auprès de 285 patients évalués à plus d'un an de leur traitement pour cancer tête et cou a mesuré ces différentes toxicités suivant les questionnaires validés SCNS-SF34-C et FACT-H&N. La fatigue est retrouvée pour 76,1 % des patients ainsi que des plaintes plus spécifiques telles que la sécheresse de bouche (95,4 %), la modification du goût (82,8 %), les troubles de déglutition (64,2 %). Il est important de noter que les troubles psychologiques représentent une proportion importante dans cette population à risque (anxiété [45,3 %], tristesse [32,6 %]).

L'activité physique permet d'aider les patients atteints de cancer à recouvrer une meilleure qualité de vie et d'agir sur un certain nombre de symptômes de la phase après cancer comme l'ont souligné Mishra et al. [25]. Dans le cadre des cancers ORL, une étude menée sur une cohorte de 21 patients a montré la faisabilité d'une activité physique adaptée ($p = 0,004$) suivant le programme ENHANCE avec

une évaluation selon différentes données dont la force musculaire et les symptômes (suivant l'échelle Edmonton ESAS) [26]. Les résultats étaient significatifs en faveur de l'activité physique malgré la pauvreté de cette cohorte (perception de bien-être [p = 0,009], sensation de fatigue [p = 0,003]).

Conclusion

Les patients atteints d'un cancer ORL doivent être pris en charge dès le diagnostic par la coordination des soins de support ce qui permet d'améliorer la prise en charge du patient et de ses proches et de limiter les handicaps et leurs conséquences. Une meilleure coordination hôpital-ville devrait permettre une amélioration de la qualité de vie des patients. Cette coordination pourrait rationaliser la prise en charge, en la recentrant sur le patient d'une part, et en permettant une utilisation plus efficace des ressources, d'autre part. Des études avec une analyse médico-économique devraient permettre de répondre à cette question.

Références

[1] Circulaire N°DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie.

[2] Loi n° 2002-303 du 04/03/2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (Article L.6321-1)

[3] Plan Cancer 2009-2013 : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_cancer_2009-2013.pdf.

[4] http://www.sfap.org/content/définition-des-soins-palliatifs-et-de-laccompagnement

[5] Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non Small cell lung cancer. NEJM 2010; 363 : 733–42.

[6] Scotté F, Hervé C, Oudard S, et al. Supportive care organisation in France : An in depth study by the French speaking association for supportive care in cancer (AFSOS). Eur J Cancer 2013; 49 : 1090–6.

[7] Epstein JB, Hong C, Logan RM, et al. A systematic review of orofacial pain in patients receiving cancer therapy. Support Care Cancer 2010; 18 : 1023–31.

[8] Blanchard D, Bollet M, Dreyer C, Binczak M, Calmels P, Couturaud C, et al SFORL Work Group. Management of somatic pain induced by head and neck cancer treatment : pain following radiation therapy and chemotherapy. Guidelines of the French Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Society (SFORL). Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2014 Sep; 131(4) : 253–6. http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2014.07.001, Epub 2014 Aug.

[9] Espitalier F, Testelin S, Blanchard D, et al. SFORL Work Group. Management of somatic pain induced by treatment of head and neck cancer : Postoperative pain. Guidelines of the French Oto-Rhino-Laryngology--Head and Neck Surgery Society (SFORL). Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2014 Sep; 131(4) : 249–52. http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2014.05.002, Epub 2014 Aug 5.

[10] Binczak M, Navez M, Perrichon C, Blanchard D, Bollet M, Calmels P, et al. SFORL Work Group. Management of somatic pain induced by head-and-neck cancer treatment : definition and assessment. Guidelines of the French Oto-Rhino-Laryngology- Head and Neck Surgery Society (SFORL). Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2014 Sep; 131(4) : 243–7. http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2014.07.003, Epub 2014 Aug 6.

[11] Dworkin RH, et al. Research design considerations for confirmatory chronic pain clinical trials : IMMPACT recommendations. Pain 2010; 149 : 177–93.

[12] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005; 114 : 29–36.

[13] Peloso PM, Gross AR, Haines TE, et al. Medicinal and injection therapies for mechanical neck disorders : a cochrane systematic review. J Rheumatol 2006; 33 : 957–67.

[14] Hans S, Scotté F, Hoffmann C, Pélicier N, Ménard M, Badoual C, et al. Expérimentation du Parcours Personnalisé des Patients atteints d'un cancer des Voies Aéro-digestives Supérieures. Bull Cancer 2014; 101 : 910–5.

[15] Badr H, Gupta V, Sikora A, Posner M. Psychological distress in patients and caregivers over the course of radiotherapy for head and neck cancer. Oral Oncol 2014; 50 : 1005–11.

[16] Lee Y, Lin PY, Chien CY, Fang FM. Prevalence and risk factors of depressive disorders in caregivers of patients with head and neck cancer. Psychooncology 2014 Jul 10; http://dx.doi.org/10.1002/pon.3619.

[17] Di Costanzo J. Role of preoperative nutritional status on postoperative morbidity. Ann Fr Anesth Reanim 1995; 14 Suppl(2) : 33–8.

[18] Garabige V, Giraud P, De Rycke Y, et al. Impact of nutrition management in patients with head and neck cancers treated with irradiation : is the nutritional intervention useful ? Cancer Radiother 2007; 11(3) : 111–6.

[19] Hans S, Brasnu D. « Le concept de préservation d'organe ». In : Ayache Denis, Hartl Dana, Hans Stéphane, François Papon Jean, editors. Traité d'ORL, sous la direction de Daniel Brasnu et coordonné par. Flammarion : Médecine-Sciences; 2008.

[20] De Santo LW, Olsen KD, Perry WC, et al. Quality of life after surgical treatment of cancer of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995; 104 : 763–9.

[21] Starmer H, Sanguineti G, Marur S, Gourin CG. Multidisciplinary head and neck cancer clinic and adherence with speech pathology. Laryngoscope 2011; 121 : 2131–5.

[22] Scotté F, Hans S, Kempf E, Marsan S, Tessier C, Sauvignet-Poulain A, et al. Les soins de support en ORL. La lettre du cancérologue, Février 2011.

[23] http://www.e-cancer.fr/le-plan-cancer/plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs

[24] So WKW, Choi KC, Chen JMT, et al. Quality of life in head and neck cancer survivor at 1 year after treatment : the mediating role of unmet supportive care needs. Support Care Cancer 2014; 22 : 2917–26.

[25] Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, et al. Exercise interventions on health related quality of life for cancer survivors. Cochrane Database Syst Rev; 2012.

[26] Capozzi LC, Boldt KR, Lau H, et al. A clinic-supported group exercise program for head and neck cancer survivors : managing cancer and treatment side effects to improve quality of life. Support Care Cancer; 2014; Sep 27.

Soins de support : prise en charge médicale de l'ostéoradionécrose

B. Gachot, F. Janot, J.-P. Margainaud

Le rapport 2013 sur les complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL donne une description très claire de l'ostéoradionécrose (ORN), dans le chapitre « séquelles dentaires et maxillaires ». L'objectif de ce chapitre du rapport 2015 est de détailler les données nouvelles concernant la prise en charge médicale de l'ORN. Dans les centres qui utilisent en première intention un traitement médical de l'ORN basé sur les travaux du Dr Delanian, la prise en charge de l'ORN a été transformée, car ce traitement médical permet dans de nombreux cas d'éviter des chirurgies lourdes.

La trithérapie Pentoxifylline-TOcophérol-CLOdronate (PENTOCLO)

L'approche du Dr Delanian repose sur la compréhension des mécanismes de la fibrose radio-induite : différenciation du fibroblaste, cellule clé du tissu conjonctif, en myofibroblaste avec modification de la matrice extracellulaire, processus auto-entretenu par un excès de radicaux libres oxygénés. Ce processus fibrotique est modulé au niveau de la prolifération et de la différenciation cellulaire, et au niveau de la production de la matrice extracellulaire, par des facteurs de croissance et en particulier le TGFß [1].

L'élément nouveau, qui modifie la prise en charge des complications tardives de la radiothérapie, est qu'il est possible d'intervenir médicalement sur la fibrose radio-induite. Le Dr Delanian, après des études de phase 2, a démontré par une étude randomisée l'efficacité de l'association pentoxifylline + tocophérol sur la fibrose radio-induite superficielle, six mois après radiothérapie pour un cancer du sein [2]. La pentoxifylline (Torental®) est utilisée pour ses actions vaso-dilatatrices, mais des études « in vitro » ont montré des propriétés anti-oxydantes avec inhibition de la prolifération fibroblastique et de la production de matrice extracellulaire. Le tocophérol (vitamine E) protège du stress oxydatif et diminue la production de TGFß 1. L'étude randomisée a bien montré que c'est l'association des deux produits qui est efficace, alors qu'un seul des deux produits, associé à un placebo, ne fait pas mieux que l'association placebo-placebo. Dans l'ORN, le clodronate (Clastoban®) est le troisième médicament associé à la combinaison pentoxifylline-tocophérol. Le clodronate, bi-phosphonate de première génération, inhibe les ostéoclastes et stimule les ostéoblastes. Il aurait aussi une action sur l'inflammation chronique par inhibition macrophagique, ce qui permettrait de réduire l'aggravation de la fibrose. La triple association pentoxifylline-tocophérol-clodronate n'a pas encore à ce jour été validée en phase 3.

L'ORN est aussi caractérisée par une colonisation et/ou infection quasi-constante de l'os exposé dans la cavité buccale. Les protocoles initiaux du PENTOCLO proposaient une antibiothérapie associant pour tous les patients amoxicilline-acide clavulanique et ciprofloxacine, aux posologies standard, avec une corticothérapie pendant 1 mois, suivies d'une antibiothérapie discontinue 2 jours par semaine pendant toute la durée de la trithérapie PENTOCLO.

Résultats du protocole PENTOCLO

L'expérience française

Le Dr Delanian a rapporté en 2010 son expérience sur des patients traités à l'hôpital Saint Louis. Cinquante-quatre patients ont été inclus dans une étude prospective, avec signature d'un consentement éclairé [3]. Quatre patients ont été perdus de vue, 6 patients sont décédés de complications infectieuses, et 5 patients ont présenté des récidives ou deuxièmes localisations. Les 39 autres patients qui ont pu bénéficier de la trithérapie PENTOCLO de façon prolongée ont été guéris; l'article présente la diminution de l'exposition osseuse en fonction du temps. Le centre anti-cancéreux et le CHU de Caen ont rapporté une étude rétrospective sur 27 patients, dont 25 ont eu un traitement prolongé [4]. La guérison est définie par une épithélialisation et l'absence d'exposition osseuse dans la cavité buccale. Les 6 patients avec ORN débutantes ont été guéris; pour les 14 patients avec une exposition osseuse limitée, inférieure à 2 cm, 8/14 ont été guéris, mais seulement 1/5 patient avec une ORN avancée. Les résultats préliminaires de Gustave Roussy sont également rétrospectifs, et non encore publiés. La guérison est définie comme une disparition des douleurs, épithélialisation et évolution radiologique favorable. Il s'agit de stabilisation

quand ces critères sont réunis, mais avec une épithélialisation incomplète. Sur 32 patients traités avec la trithérapie et une antibiothérapie non ciblée, nous avons observé 12 guérisons et 9 stabilisations, soit 2/3 d'évolution favorable.

L'expérience anglaise

Les équipes anglaises n'ont pas utilisé le clodronate, mais seulement l'association pentoxifylline-tocophérol, avec des antibiothérapies variées. Mais leurs résultats rétrospectifs restent intéressants, puisque ces équipes recommandent un traitement médical de première intention. McLeod rapporte une série de 12 patients, avec 5 patients améliorés, 5 patients stabilisés, et deux aggravations. McCaul rapporte une expérience londonienne sur 18 patients, dont 16 ont poursuivi le traitement, avec seulement 7 guérisons, mais aucune aggravation ni nécessité de proposer une chirurgie lourde [5]. D'Souza rapporte l'expérience de l'équipe de Liverpool sur 15 ans, avec 71 patients, dont 32 ont bénéficié de l'association pentoxifylline-tocophérol depuis 2006. Ils rapportent 5/32 guérisons et 14/32 stabilisations. Avant 2006, une chirurgie lourde avec reconstruction microchirurgicale était nécessaire dans la moitié des cas, contre 25 % des cas depuis 2006 [6].

Traitement de la surinfection

La colonisation et/ou infection quasi-constante de l'os exposé dans la cavité buccale s'apparente à une ostéite chronique, bien que l'aspect histologique en diffère sensiblement. Il s'agit de patients à la fois fragilisés par une dénutrition liée aux difficultés d'alimentation provoquées par l'ORN, et aussi porteurs d'un foyer infectieux chronique. Les études rapportent un taux non négligeable de décès liés à des complications infectieuses, allant jusqu'à 10 % dans l'étude du Dr Delanian. Nous pensons que les informations apportées par les études de biologie moléculaire dans l'ORN, ainsi que la connaissance de la pénétration osseuse des antibiotiques, peuvent rationnaliser et améliorer la prise en charge infectieuse, tout en évitant de favoriser l'émergence de bactéries multi-résistantes. Les études initiales de Marx (1983) ne retrouvaient des bactéries que dans les parties superficielles de l'os exposées dans la cavité buccale, qui étaient rapportées à une simple contamination de surface. Les études de biologie moléculaire et les études en microscopie électronique, portant sur la médullaire osseuse de pièces de mandibulectomies pour ORN, ont modifié cette conception : il s'agit non pas d'une contamination de surface, mais d'une véritable infection osseuse touchant la médullaire [7].

En pratique clinique, cela souligne l'importance de prélèvements osseux profonds non contaminés (ou le moins possible) par la flore bucco-dentaire. Les prélèvements sont toujours polymorphes, ce qui impose de prendre en compte l'examen direct et notamment la présence constante de bactéries anaérobies, dont l'identification et l'antibiogramme sont rarement réalisés en pratique. Dans l'étude de Has, près d'un 1/3 des espèces bactériennes n'étaient pas cultivables [8]. Dans notre expérience, des streptocoques virulents (ex. groupe milleri : *Streptococcus intermedius*, *S. constellatus*, *S. anginosus*) sont souvent présents, ainsi que des entérobactéries résistantes chez des patients ayant souvent reçu de multiples traitements antibiotiques. Des bactéries comme le *Pseudomonas* ou le staphylocoque doré sont plus rares. Enfin, certains antibiotiques comme l'amoxicilline-acide clavulanique ont une diffusion osseuse trop faible ou aléatoire pour traiter efficacement une ostéite. La clindamycine est intéressante de par son activité antistreptococcique et antianaérobies, associée à une très bonne diffusion osseuse. Pour d'autres antibiotiques, les doses doivent être adaptées (au moins 6 g/jour pour l'amoxicilline par exemple) afin d'avoir une diffusion osseuse efficace.

Une prise en charge médicale multidisciplinaire : le PENTOCLO modifié

Nous pensons que les progrès dans la compréhension de l'ORN imposent une discussion multidisciplinaire associant odontologues, chirurgiens cervico-faciaux et plasticiens, infectiologues et microbiologistes. Il faut bien sûr d'abord éliminer avec certitude une récidive cancéreuse, mais surtout dépister les patients qui ne peuvent pas bénéficier d'un traitement médical car trop fatigués, ou hyperalgiques, ou ne pouvant pas s'astreindre aux contraintes du traitement médical. Ces patients peuvent être traités chirurgicalement d'emblée, si possible avec reconstruction microchirurgicale comme cela est expliqué dans le rapport 2013. Un stade avancé de la maladie, préfracturaire ou même fracturaire, n'est plus une contre-indication systématique au traitement médical, car on peut voir des fractures s'engrener sous traitement médical, avec un minimum de signes fonctionnels. Se pose ensuite la question de la qualité du prélèvement bactériologique : il se fait en règle au fauteuil, par curetage profond de l'os, mais peut nécessiter une extraction dentaire avec curetage de l'alvéole, voire une anesthésie

générale pour être certain de la qualité du prélèvement. L'antibiothérapie doit être décidée par un infectiologue qui prend en compte les résultats de l'examen direct, des germes dominants identifiés et de leurs antibiogrammes, mais aussi la flore anaérobie de la cavité buccale et la pénétration osseuse des antibiotiques.

Le protocole à Gustave Roussy pour la première phase est le suivant : antibiothérapie ciblée, sur la base d'un prélèvement profond, prenant toujours en compte anaérobies et streptocoques, privilégiant les molécules à bonne diffusion osseuse, avec posologie adaptée (type « ostéite »). Pas de corticoïdes (point encore en discussion, car ils pourraient favoriser la diffusion des antibiotiques en début de traitement). Pas d'antifongique systématique.

Pour la deuxième phase, initié après 15 jours de traitement antibiotique ciblé : clodronate (1600 mg × 1, 5 j/7) + tocophérol (500 mg × 2) + pentoxifylline (400 mg × 2). Comme le clodronate a une forte affinité pour le calcium et les autres cations divalents, son absorption est fortement diminuée s'il est pris avec des aliments, et en particulier les laitages. Il est recommandé de prendre le clodronate au moins une heure avant les repas. Bien expliquer au patient qu'il ne doit pas interrompre de lui-même l'un des trois médicaments, du fait de la synergie de l'association. Pas de corticothérapie ; pas d'antibiothérapie non ciblée intermittente (facteur favorisant l'émergence de germes résistants). Bains de bouche chlorhexidine + bicarbonate de Na à 14 ‰. Détersion locale en consultation d'odontologie, tous les 2 à 3 mois.

La surveillance est clinique, avec un examen biologique le premier mois, et panoramique dentaire tous les 3 à 6 mois, voire dentascanner si nécessaire, en sachant que l'imagerie est toujours en retard sur la clinique. Une aggravation radiologique dans les premiers mois ne signifie pas échec du traitement, s'il y a amélioration clinique : les images de recalcification ne s'observent parfois que tardivement. Pour les cas difficiles, ou lorsque le traitement médical est inefficace, une réunion de concertation pluridisciplinaire « ORN » est nécessaire, pour rechercher en particulier une antibiothérapie inadaptée, notamment chez un patient déjà traité par antibiothérapie non ciblée (fig. 7.3, fig. 7.4 et fig. 7.5).

Conclusion

Le meilleur traitement de l'ORN reste préventif. En cas d'ORN avérée, une prise en charge médicale devrait être tentée avant de proposer une chirurgie lourde ou mutilante. Cette prise en charge bénéficie d'une concertation pluridisciplinaire. La chirurgie doit maintenant être réservée aux impossibilités ou aux échecs d'un traitement médical bien conduit.

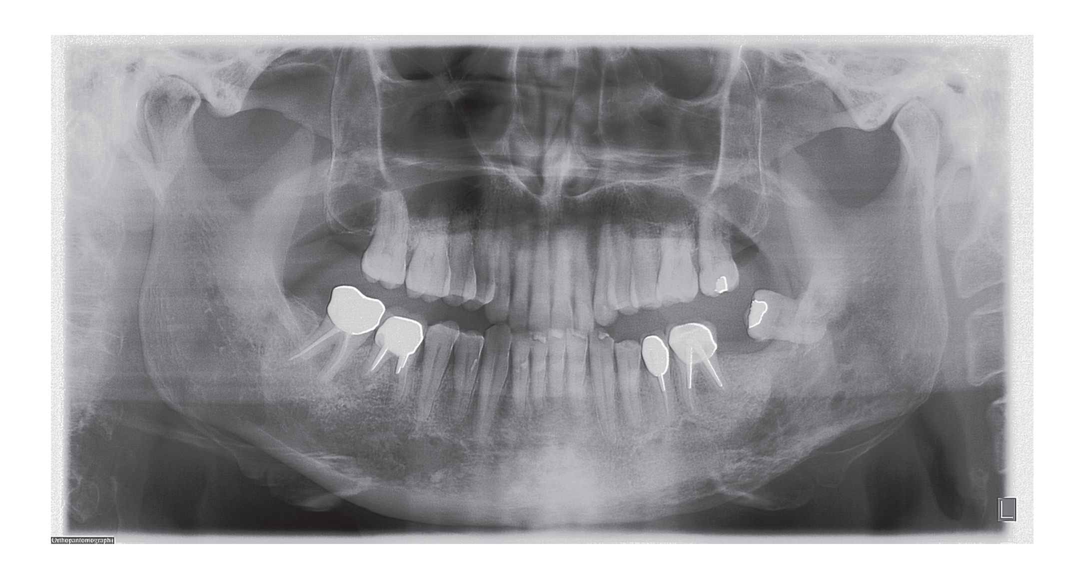


Fig. 7.3.

M. Qu, panoramique du 25/02/2013. Patient traité par radiothérapie en 2000, pour un carcinome du cavum. ORN apparue en septembre 2012.

Décision d'une antibiothérapie par Augmentin®-Ciflox®, sans prélèvements bactériologiques du fait de l'absence d'écoulement purulent, suivie de trithérapie PENTOCLO. Sous traitement, réapparition de signes inflammatoires (douleurs et tuméfaction de l'angle mandibulaire) en février 2013. Imagerie lors de cette poussée inflammatoire. Décision d'extraction de la 38, prélèvement bactériologique au fond de l'alvéole et mise en culture pour antibiogramme. Apparition d'un trismus après l'extraction dentaire.

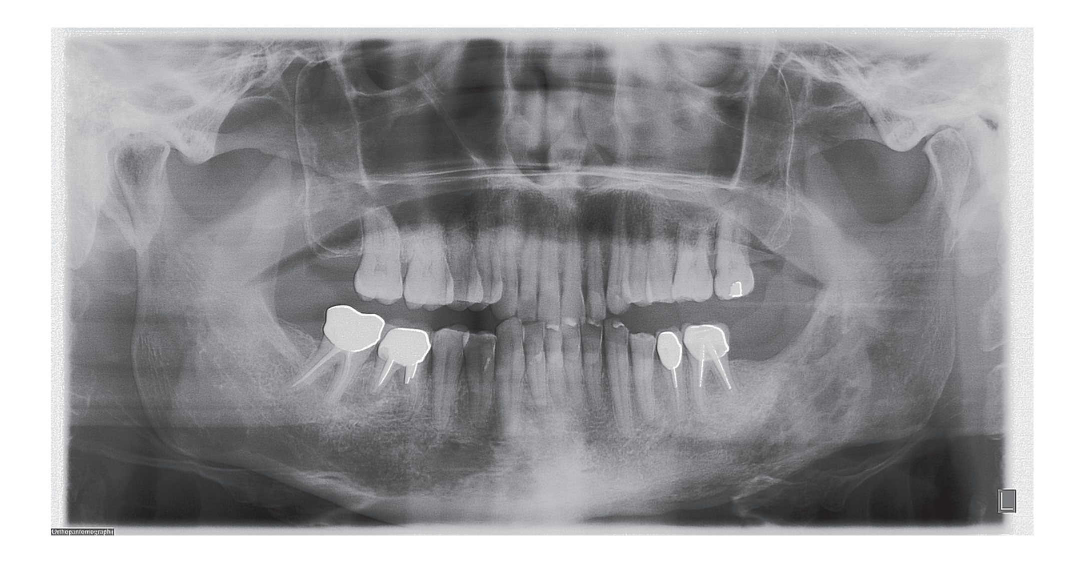


Fig. 7.4.

M. Qu, panoramique du 03/04/2013.
Résultats du prélèvement : *Escherichia coli* résistant (en particulier à l'Augmentin®, aux aminosides, quinolones, Bactrim®), avec aussi streptocoques et *Candida albicans*. Panoramique avant la mise en route de l'antibiothérapie adaptée. Mise en route d'un traitement par ceftriaxone à raison de 2 g par jour par voie parentérale, avec mise en place d'un cathéter, associé à du Flagyl® per os, pour une durée totale de 3 semaines à domicile. Régression du trismus sous antibiothérapie adaptée. Reprise de la trithérapie PENTOCLO.



Fig. 7.5.

M. Qu, panoramique du 17/09/2014 : trithérapie PENTOCLO pendant un an, jusqu'en juin 2014.
Disparition de la symptomatologie ; panoramique après 3 mois d'arrêt du traitement montrant une recalcification de la mandibule.

Références

[1] Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process : therapeutic perspective via the antioxidant pathway. Radiother Oncol 2004 ; 73 : 119–31.

[2] Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 2545–50.

[3] Delanian S, Chatel C, Porcher R, et al. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO) : a phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011 ; 80 : 832–9.

[4] Robard L, Louis M-Y, Blanchard D, et al. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO : preliminary results. European Annals of otolaryngology, 2014.
[5] McCaul. Pharmacologic modalities in the treatment of osteoradionecrosis of the jaw. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 2014 ; 26 : 247–52.
[6] D'Souza J, Lowe D, Rogers SN. Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible : experience from a regional head and neck unit. Britiss J Or Maxillo-Fac Surg 2014 ; 52 : 356–62.
[7] Store G, Eribe ER, Olsen L. DNA-DNA hybridization demonstrates multiple bacteria in osteoradionecrosis. Int J Oral Maxillofac Surg 2005 ; 34 : 193–6.
[8] Asa JA, Reime L, Pedersen K, et al. Osteoradionecrosis cantains a wide variety of cultivable and non-cultivable bacteria. J of Oral Microbiology 2010 ; 2 : 5072.

Soins palliatifs en cancérologie cervico-faciale

F. Ellien, A. Jacob

Les soins palliatifs

Ils agrègent un ensemble de soins de support visant à pallier les conséquences d'une affection chronique ne pouvant pas dans l'état actuel des connaissances scientifiques et médicales évoluer vers la guérison. Ils doivent être prodigués précocement dans le cours de la maladie. L'allègement des conséquences de la maladie apporte une amélioration du confort de vie susceptible de permettre un allongement de la vie soit spontanément, soit par la reprise possible de traitements. La mise en route de soins palliatifs peut être suspendue si l'état du malade n'en justifie plus la prescription. Les soins palliatifs n'excluent pas l'utilisation de traitements spécifiques de la maladie pour autant qu'ils apportent un soulagement des symptômes de la maladie et qu'ils ne constituent pas une obstination déraisonnable.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) actualise régulièrement sa définition des soins palliatifs : « Les soins palliatifs cherchent à améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, face aux conséquences d'une maladie potentiellement mortelle, par la prévention et le soulagement de la souffrance, identifiée précocement et évaluée avec précision, ainsi que le traitement de la douleur et des autres problèmes physiques, psychologiques et spirituels qui lui sont liés. Les soins palliatifs soutiennent la vie et considèrent la mort comme un processus normal, qu'ils n'entendent ni accélérer ni repousser. Ils intègrent les aspects psychologiques et spirituels des soins. Ils proposent un système de soutien pour aider les patients à vivre aussi activement que possible jusqu'à la mort. Ils soutiennent la famille pendant la maladie du patient. Ils utilisent une approche d'équipe pour répondre aux besoins des patients et de leurs familles en y incluant si nécessaire une assistance au deuil. Ils peuvent améliorer la qualité de vie et influencer de manière positive l'évolution de la maladie. Ils sont applicables tôt dans le décours de la maladie, en association avec d'autres traitements pouvant prolonger la vie, comme la chimiothérapie et la radiothérapie. Ils incluent les investigations qui sont requises pour mieux comprendre les complications cliniques gênantes de la maladie ou des traitements et les prendre en charge. »

De l'analyse de la définition, on retient qu'il s'agit d'une démarche globale initiée précocement dans l'histoire de la maladie du patient. La démarche palliative n'exclut pas les thérapeutiques spécifiques de la maladie et les explorations complémentaires pour autant que leur but soit d'apporter un soulagement aux conséquences de la maladie.

Les soins palliatifs n'accélèrent pas la mort et ne se résument pas à la prise en charge des tous derniers jours de la vie du patient.

Les textes législatifs

Les soins palliatifs sont encadrés par un corpus important de textes législatifs.

- La loi du 09 juin 1999 est fondatrice : elle garantit à toute personne malade dont l'état le requiert l'accès à des soins palliatifs et à un accompagnement. Les soins palliatifs sont des soins actifs et continus pratiqués par une équipe interdisciplinaire en institution ou à domicile. Les établissements publics de santé et les établissements privés de santé participant au service public hospitalier organisent la délivrance des soins palliatifs en leur sein ou dans le cadre de structures de soins alternatives à l'hospitalisation.
- La loi du 4 mars 2002 dite loi Kouchner : la loi affirme le droit à l'information du patient : Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information

porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus…
Cette information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. Seules l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent l'en dispenser.
Cette information est délivrée au cours d'un entretien individuel. La volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic doit être respectée, sauf lorsque des tiers sont exposés à un risque de transmission.

La loi définit également la personne de confiance : Toute personne majeure peut désigner une personne de confiance qui peut être un parent, un proche ou le médecin traitant, elle sera consultée au cas où la personne qui l'a désigné serait hors d'état d'exprimer sa volonté. Cette désignation est faite par écrit. Elle est révocable à tout moment. Si le malade le souhaite, la personne de confiance l'accompagne dans ses démarches et assiste aux entretiens médicaux afin de l'aider dans ses décisions.

La loi réaffirme que toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte et traitée.

La loi rappelle le droit au refus de traitement : toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé. Le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix. Si la volonté de la personne de refuser ou d'interrompre un traitement met sa vie en danger, le médecin doit tout mettre en œuvre pour la convaincre d'accepter les soins indispensables. Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment. Lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté, aucune intervention ou investigation ne peut être réalisée, sauf urgence ou impossibilité, sans que la personne de confiance ou la famille, ou à défaut, un de ses proches ait été consulté.

La loi réaffirme que les professionnels de santé mettent en œuvre tous les moyens à leur disposition pour assurer à chacun une vie digne jusqu'à la mort.

Loi relative aux droits des malades et à la fin de vie du 22 avril 2005 dite loi Leonetti : renforce le rôle de la personne de confiance. Lorsqu'une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, qu'elle qu'en soit la cause et hors d'état d'exprimer sa volonté, a désigné une personne de confiance, l'avis de cette dernière, sauf urgence ou impossibilité, prévaut sur tout autre avis non médical, à l'exclusion des directives anticipées, dans les décisions d'investigation, d'intervention ou de traitement prises par le médecin.

Elle définit les directives anticipées : Toute personne majeure peut rédiger des directives anticipées pour le cas où elle serait un jour hors d'état d'exprimer sa volonté. Ces directives anticipées indiquent les souhaits de la personne relatifs à sa fin de vie concernant les conditions de la limitation ou l'arrêt de traitement. Elles sont révocables à tout moment. À condition qu'elles aient été établies moins de 3 ans avant l'état d'inconscience de la personne, le médecin en tient compte pour toute décision d'investigation, d'intervention ou de traitement la concernant.

La loi affirme le droit à ne pas subir d'obstination déraisonnable : toute personne a le droit de recevoir les soins les plus appropriés. Ces actes ne doivent pas être poursuivis par une obstination déraisonnable. Lorsqu'ils apparaissent inutiles, disproportionnés ou n'ayant d'autre effet que le seul maintien artificiel de la vie, ils peuvent être suspendus ou ne pas être entrepris.

Si le médecin constate qu'il ne peut soulager la souffrance d'une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, quelle qu'en soit la cause, qu'en lui appliquant un traitement qui peut avoir pour effet secondaire d'abréger sa vie, il doit en informer le malade, la personne de confiance, la famille ou, à défaut, un des proches. La procédure suivie est inscrite dans le dossier médical. Lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté, la limitation ou l'arrêt de traitement susceptible de mettre sa vie en danger ne peut être réalisé sans avoir respecté la procédure collégiale et sans que la personne de confiance ou la famille ou, à défaut, un de ses proches et, le cas échéant, les directives anticipées de la personne, aient été consultés. La décision motivée de limitation ou d'arrêt de traitement est inscrite dans le dossier médical.

La procédure collégiale citée dans le texte est définie par le Code de déontologie : *La décision de limitation ou d'arrêt de traitement est prise par le médecin en charge du patient, après concertation avec l'équipe de soins si elle existe et sur l'avis motivé d'au moins un médecin, appelé en qualité de consultant. Il ne doit exister aucun lien de nature hiérarchique entre le médecin en charge du patient et le consultant. L'avis motivé d'un deuxième consultant est demandé par ces médecins si l'un d'eux l'estime utile.*

À côté de ce corpus législatif

Il existe un ensemble de textes réglementaires non moins directifs que les Lois de la République. On peut citer de façon non exhaustive :

- la Haute Autorité de santé (HAS) a établi en décembre 2002 des recommandations pour la pratique clinique concernant les modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs. Ces recommandations ont été reprises en 2012 dans le critère 13.3 de la V2000 du manuel de certification des établissements de santé;
- l'article 38 du Code de déontologie (repris dans l'article R.4127-38 du Code de la santé publique) définit les soins palliatifs en les rapprochant des soins donnés aux mourants.

La fin de vie

Elle reste un sujet de débat dans la société : malgré cet ensemble législatif et réglementaire l'opinion publique, portée à la fois par les associations d'usagers et les parlementaires, exprime son insatisfaction sur le caractère universel de la mise en œuvre des soins palliatifs. Les opinions se divisent entre la nécessité d'améliorer la qualité de l'accompagnement du patient porteur d'une pathologie grave en phase palliative et le droit à choisir les modalités, y compris actives, de sa fin de vie.

En 2008, le premier ministre François Fillon a confié à Jean Leonetti le soin de procéder à une mission d'évaluation de la mise en œuvre de la loi du 22 avril 2005 : le rapport, rendu au premier ministre le 2 décembre 2008 constate que la loi est méconnue et mal appliquée. Il exclut de façon explicite la reconnaissance d'un droit à la mort, refusant toute légalisation de l'aide active à mourir ou même d'exception d'euthanasie.

En 2012, François Hollande confie à Didier Sicard la rédaction d'un rapport sur la fin de vie. Le rapport est remis le 17 décembre 2012 : La mission constate que la loi Leonetti reste imparfaitement appliquée. Elle note que le développement de la prise en charge palliative des malades en fin de vie est insuffisant et met en cause l'absence de formation suffisante sur ce sujet ainsi qu'un trop fort cloisonnement entre les structures de soins curatifs et celles de soins palliatifs.

La mission préconise d'améliorer l'accompagnement du malade en fin de vie dont le traitement et les soins de support ont été arrêtés, dans le respect des dispositions de la loi Leonetti. Pour la mission, il serait cruel de laisser ce malade attendre la mort, « sans lui apporter la possibilité d'un geste accompli par le médecin, accélérant la survenue de la mort » (administration d'une sédation terminale). Bien que rejetant toute hypothèse d'euthanasie, la mission ouvre ainsi la voie au débat sur le suicide assisté (médicaments prescrits par le médecin que le malade s'administre lui-même). Elle suggère de le réserver « à certaines personnes atteintes d'une maladie évolutive et incurable au stade terminal ».

Dans les suites immédiates de ce rapport le chef de l'État a saisi le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) pour qu'il se prononce sur ces deux pistes d'évolution. L'avis est rendu le 30 juin 2013 : les conclusions du rapport Sicard sont reprises mais le CCNE n'a pas réussi à émettre un avis unanime concernant la sédation terminale et le suicide assisté. Il propose de poursuivre la réflexion publique au sein d'une Conférence Citoyenne.

La Conférence Citoyenne rend son rapport le 14 décembre 2013 : « nous voulons un aménagement de la Loi Leonetti sur les points suivants : le développement massif de l'accès aux soins palliatifs à la hauteur de l'enjeu démographique ; l'autorisation de la sédation en phase terminale ; la légalisation du suicide médicalement assisté (avec les nuances très sensibles relevées dans notre avis); la création d'une exception d'euthanasie ».

Devant ces avis partagés et sur certains points divergents voire incompatibles, François Hollande confie en juin 2014 une nouvelle mission aux députés Alain Claeyes et Jean Leonetti qui rendent leur rapport en décembre 2014. Ils proposent de renforcer le poids des directives anticipées et d'améliorer la connaissance des textes existants. Le rapport soutient la notion de sédation terminale et exclut le suicide assisté.

Un débat parlementaire sans vote le 21 janvier 2015 va dans le sens du soutien aux propositions du rapport Claeyes-Leonetti et conduit à un projet de loi qui devrait être soumis aux parlementaires en mars 2015.

En pratique, que retenir de ces débats ?

Trois lois fondamentales pour les soins palliatifs qui affirment les droits du patient à :

- l'information concernant la maladie et les moyens thérapeutiques;
- l'accession aux soins palliatifs; au traitement de la douleur y compris par une sédation dont les effets secondaires pourraient être de raccourcir la vie

- à la prise en compte des directives anticipées qu'il a pu exprimer et à l'aide d'une personne de confiance en particulier quand il n'a plus les moyens d'exprimer sa volonté;
- au refus d'exploration ou de traitements ou à leur arrêt;
- au respect de la dignité du patient au cours de sa maladie et en particulier pendant la phase terminale.

Sont en cours de discussion et ne sont pas permis :

- le suicide assisté;
- la sédation terminale qui réduirait volontairement la durée de vie.

Le patient dispose d'une organisation hospitalière publique ou privée obligatoire (législative et réglementaire) lui permettant d'accéder aux soins palliatifs fournis par des professionnels médicaux et paramédicaux formés (équipes mobiles de soins palliatifs) et aux structures d'hospitalisations conventionnelles spécialisées (lits de soins palliatifs ou unités de soins palliatifs). Les soins palliatifs peuvent également être dispensés au domicile (propre ou établissement d'hébergement pour personne âgées dépendantes, EHPAD) soit en hospitalisation à domicile (HAD), soit par des professionnels libéraux médicaux et paramédicaux appuyés et coordonnés par les réseaux de santé en soins palliatifs.

Particularités des soins palliatifs en cancérologie ORL

Les mutilations thérapeutiques de la face bien qu'amoindries par les progrès indiscutables des techniques de reconstructions ou l'extériorisation de lésions tumorales cervico-faciales faciales restent une source de dégradation des rapports du patient avec son entourage et peut être d'une perte au moins partielle de sa dignité.

Les procédés destinés à pallier les troubles de déglutition qu'ils soient orthophoniques ou prothétiques (gastrostomies percutanées endoscopique ou radiologique) restent lourds pour les patients et leur entourage.

Les séquelles post-thérapeutiques après une période d'amélioration initiale ont tendance à s'aggraver dans le temps et sont source de complications et d'isolement. L'information objective du patient, bien que difficile, s'impose pour éclairer ses décisions. La vision des séquelles par les ORL, les personnels paramédicaux, les patients traités, leur famille, l'environnement professionnel et la société est évidemment différente.

Un focus sur la trachéotomie doit être fait car elle est emblématique de notre spécialité et son appréciation est différente selon qu'on s'adresse à un ORL, à un soignant dans un service d'ORL, à un soignant médecin ou paramédical non habitué aux soins de trachéotomie, à un patient ou son entourage.

Pour l'ORL, lorsque la trachéotomie est possible techniquement, le geste est courant et permet de revenir à la situation antérieure à l'épisode aigu sans se poser (trop) de questions sur les alternatives au geste chirurgical. Le soignant dans un service d'ORL est habitué aux soins de trachéotomies qui ne le rebutent pas, mais il se pose plus souvent la question de la pertinence d'un geste « salvateur » mais non curatif pour un patient porteur d'une tumeur évolutive, récidivée, en échappement thérapeutique. Les soignants médecins ou paramédicaux non habitués aux soins de trachéotomie les craignent ou les refusent. La prise en charge par les neurologues ou les gériatres de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) évoluée avec troubles respiratoires et fausses routes mettent à la discussion la sédation et la trachéotomie en pensant qu'il s'agit d'un geste dont le rapport bénéfice/charge (psychologique et soin) n'est pas supportable. Le patient est le plus souvent non préparé à la survenue d'une dyspnée aiguë qui le conduit à accepter le geste qui le soulagera au moins temporairement. L'entourage familial est effrayé par la canule et peut accepter difficilement la participation aux soins.

Les soins palliatifs en cancérologie ORL sont accessibles au patient porteur d'un cancer de la sphère ORL. La proposition de ces soins nécessite une information claire et suffisante sur la position dans le cours de la maladie donnée à un patient dont le niveau socio-éducatif est le plus souvent réduit. Cette information prend du temps et doit être répétée.

L'otorhinolaryngologiste se doit de connaître la démarche de soins palliatifs pour pouvoir les proposer précocement au patient en ayant retenu qu'il ne s'agit pas de la prise en charge de la période terminale. Le terme palliatif signifie que la guérison n'est pas considérée comme possible. Les soins palliatifs font partie des soins de support qu'il faut mettre en œuvre pour accompagner le patient dans son parcours entre les séquelles post-thérapeutiques et l'éventuelle évolution terminale. Les soins palliatifs n'excluent pas des traitements spécifiques pour autant que leur prescription ne constitue pas une obstination déraisonnable. La prise en charge palliative n'est pas synonyme d'évolution terminale. Elle peut être suspendue ou arrêtée si l'accompagnement n'est plus nécessaire parce que les séquelles de la maladie sont stabilisées qu'elles soient physiques ou psychologiques ou que l'évolution est favorable au moins temporairement.

Références bibliographiques

Code déontologie médicale, article 38 (article R.4127-38 du *code* de la santé publique).
Comité Consultatif National d'Éthique; avis N° 121 du CCNE, 30 juin 2013.
Goldstein NE, Genden E, et al. Palliative care for patients with head an neck cancer, « I would like a quick return to a normal lifestyle ». JAMA 2008; 299 : 1818–25.
HAS. Manuel certification des établissements de santé; Critère 13.a : assurer la diffusion de la démarche palliative dans tous les établissements.
HAS. Recommandations pour la pratique clinique; Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs. Décembre 2002.
Huffman-Touzet L. Les soignants ORL face à la trachéotomie des patients atteints de cancer des voies aérodigestives supérieures en phase avancée ou terminale : représentations et questionnements dans la pratique clinique [thèse]. Lille : université Lille 2; 2012.
Ledeboer QC, der Velden LA Van, De Boer MF. Palliative care for head and neck cancer patients in general practice. Acta Otolaryngol 2006; 126 : 975–80.
Loi n° 99-477 du 9 juin 1999 visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs.
Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie.
Quirine CP, Ledeboer QC, Marinella P, et al. Expérience of palliative care for patients with head and neck cancer through the eyes of next of kin. Head and Neck 2008; 30 : 479–84.
Rapport à François Hollande Président de la République Française; Commission de réflexion sur La fin de vie en France. Didier Sicard. 18 décembre 2012.
Rapport Conférence citoyenne sur la fin de vie, Ifop, 16 décembre 2013.
Rapport d'information fait au nom de la mission d'évaluation de la loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie n° 1287 déposé le 28 novembre 2008 : Tome 1 – Rapport, Tome 2 – Auditions; « Solidaires devant la fin de vie » la documentation française, Décembre 2008.
Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010 Aug 19; 363(8) : 733–42.
World Health Organization. WHO Definition of Palliative; 2011. [consulté decembre 2014]. http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/.
Yu Wai Chan J, Shing Howe To V, Tien Sze Wong S, et al. Quality of dying in head and neck cancer patients : the role of surgical palliation. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013; 270 : 681–8.

Prise en charge nutritionnelle d'un malade atteint d'un cancer des VADS Recommandations de la Société francophone nutrition clinique et métabolisme

X. Hébuterne, P. Senesse

Le pronostic des patients atteints d'un cancer a considérablement évolué ces 20 dernières années [1]. Cette évolution caractérisée par une augmentation de 30 % de l'incidence de la maladie et une diminution de 10 % de la mortalité des patients atteints de cancer, trouve essentiellement son explication dans l'amélioration conjointe du dépistage et du traitement de la pathologie. Il est maintenant établi que l'état de dénutrition d'un malade porteur d'un cancer limite la tolérance et l'efficacité des traitements de radio-chimiothérapie [2, 3] ainsi que de la chirurgie [4]. La dénutrition augmente la durée d'hospitalisation, la morbidité et la mortalité hospitalières, en particulier chez ces malades. C'est pourquoi le diagnostic précoce et la prise en charge de la dénutrition, au même titre que la douleur, doivent faire partie intégrante de la prise en charge globale du malade atteint de cancer. En l'absence de données épidémiologiques récentes, une étude multicentrique menée chez 2 068 patients porteurs d'un cancer [5] a montré que la prévalence de la dénutrition était de 39 % pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) (fig. 7.6). Plus de 50 % des malades avec un *performance status* (PS) à 2 étaient dénutris. Cette étude fait également ressortir qu'un tiers seulement des malades dénutris suivis bénéficiaient d'une prise en charge nutritionnelle.

La Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNEP) a récemment publiée des recommandations, pour la prise en charge nutritionnelle du malade atteint de cancer [6]. Dans le cadre de cet article, nous présenterons les recommandations générales qui s'appliquent à tous les malades atteints de cancer, puis les recommandations spécifiques aux malades porteurs d'un cancer des VADS. Enfin, nous aborderons les problèmes spécifiques de la nutrition chez la personne âgée atteinte de cancer et celui de la nutrition en situation palliative et palliative avancée (fig. 7.7).

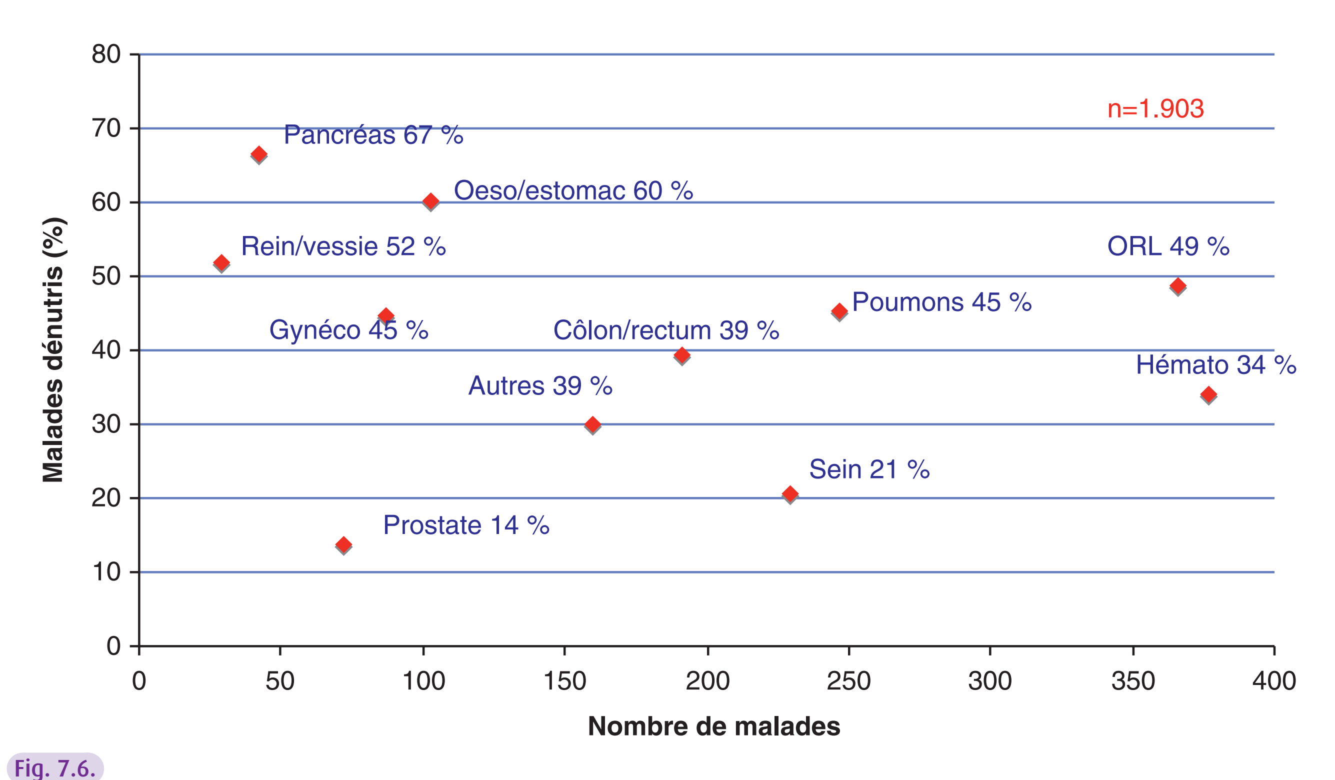


Fig. 7.6.

Prévalence de la dénutrition (perte de poids < 10 % depuis le début de la maladie ou IMC < 18,5 et < 21 chez les plus de 75 ans) en fonction du type de cancer [5].

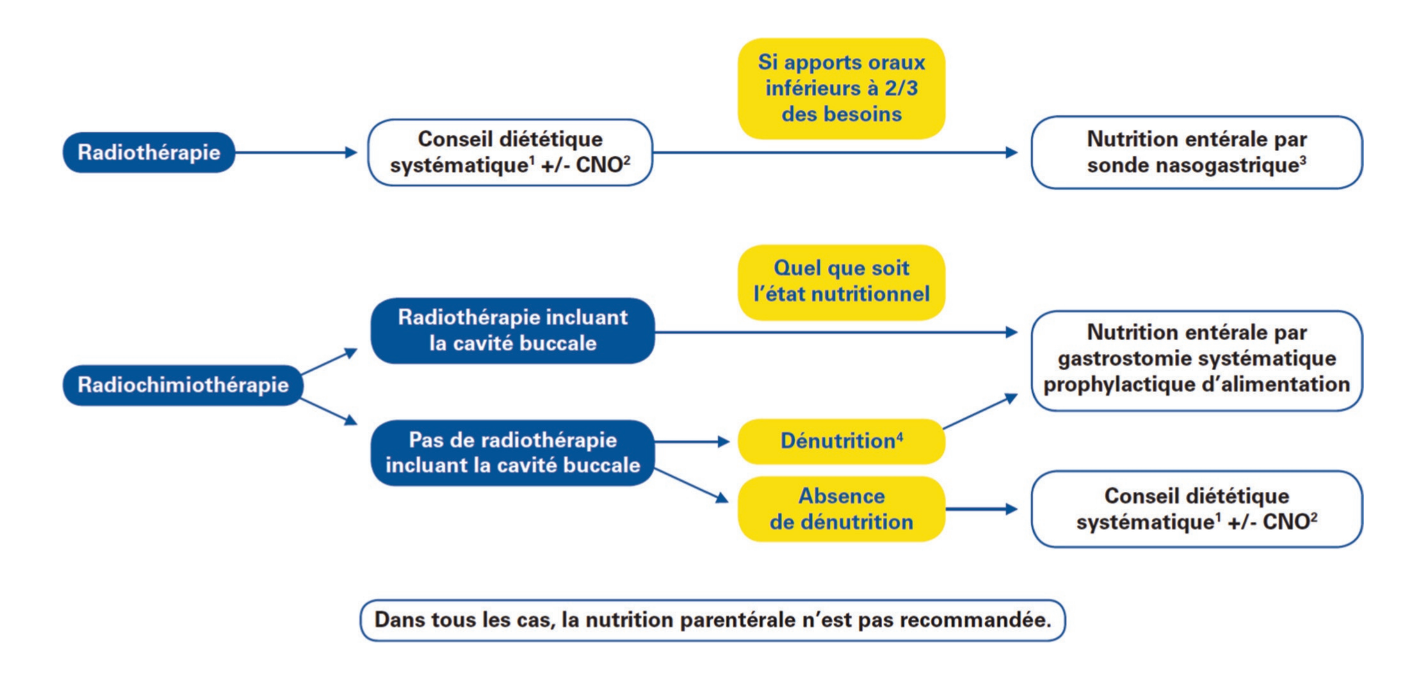


Fig. 7.7.

Recommandations de la SFNEP pour la prise en charge d'un malade atteint d'un cancer des VADS au cours de la radiothérapie ou de la radio-chimiothérapie.

Recommandations générales

Comment évaluer l'état nutritionnel d'un malade atteint de cancer ?

Chez les patients atteints de cancer, la perte de poids (PDP) par rapport au poids antérieur (poids habituel ou poids avant la maladie) altère le pronostic. Une PDP de plus de 10 % en chirurgie et de plus de 5 % en oncologie médicale augmente le risque de survenue de complications postopératoires, de toxicités de la chimiothérapie (CT) et de la radiothérapie (RT), diminue la survie et altère la qualité de vie (QdV). L'évaluation nutritionnelle doit être intégrée au dispositif d'annonce (avis d'experts). Selon le résultat de cette évaluation et le traitement oncologique programmé, une consultation spécialisée sera demandée. Dans tous les cas, des informations nutritionnelles adaptées à sa pathologie seront fournies au patient (avis d'experts). Il est recommandé de peser le patient à chaque visite et de tracer dans le dossier médical l'évolution de la PDP (notifier en pourcentage le delta entre le poids actuel par rapport au poids habituel ou au poids avant la maladie ou dans les 6 mois qui précèdent le diagnostic ou le geste chirurgical) (grade B).

L'évaluation nutritionnelle du patient atteint de cancer comprend aussi le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) qui, cependant, ne doit pas être utilisé seul par manque de sensibilité et de spécificité (grade B). Chez les patients avec un troisième secteur (œdèmes, ascite), la mesure de la circonférence musculaire brachiale (CMB) peut compléter l'évaluation (avis d'experts).

La réduction des ingesta est un facteur majeur de dénutrition dans le cadre du cancer. L'évaluation systématique des ingesta est recommandée au minimum à l'aide d'une échelle analogique (visuelle ou verbale, EVA) (grade C) et au mieux par une consultation diététique (avis d'experts).

L'hypo-albuminémie (< 30 g/L) est un facteur de mauvais pronostic en chirurgie à risque élevé, cela de façon indépendante du statut inflammatoire. Il est donc recommandé d'intégrer l'albuminémie dans le bilan préopératoire (grade B). En oncologie médicale, le seuil d'hypoalbuminémie se situe à 35 g/L en tant que facteur pronostique. En cas de dosage d'albuminémie, il est recommandé de doser la CRP qui est un facteur de morbidité associé (grade C).

Quels sont les besoins énergétiques et protéiques d'un malade adulte atteint de cancer au cours de sa prise en charge ?

Les besoins nutritionnels sont les quantités de nutriments nécessaires pour maintenir un état nutritionnel stable et une activité biologique adaptée. Théoriquement, cela correspond à un équilibre entre les apports énergétiques et protéiques, d'une part et, les dépenses, d'autre part. Pour le patient atteint de cancer, les besoins protéino-énergétiques totaux sont environ de 25 à 30 kcal/kg/jour en périopératoire et de 30 à 35 kcal/kg/jour en oncologie médicale. Les besoins en protéines sont de 1,2 à 1,5 g de protéines/kg/jour. Il est recommandé, en cancérologie, d'atteindre au minimum ces besoins (grade C).

Recommandations spécifiques aux malades porteurs d'un cancer des VADS

Quand proposer un conseil diététique et des compléments nutritionnels oraux (CNO) ?

Le conseil diététique personnalisé est réalisé par un expert en nutrition tout au long du traitement [7]. En général, le conseil diététique personnalisé intègre plusieurs consultations diététiques. La prescription systématique de CNO n'est pas recommandée (avis d'experts) [8]. En cas de prescription de CNO, il est recommandé d'associer à cette prescription un conseil diététique personnalisé (grade B). En chirurgie, les recommandations émises par la Société française d'anesthésie-réanimation et la SFNEP [9] proposent une stratification sur le risque nutritionnel (tableau 7.1). Il est recommandé un conseil diététique personnalisé intégrant, si nécessaire, la prescription de CNO pour tout patient de grade nutritionnel (GN) 2 ou CNO3 (avis d'expert). En RT ou en radio-chimiothérapie à visée curative, le conseil diététique personnalisé permet une amélioration du statut nutritionnel, de la QdV et réduit les toxicités secondaires au traitement dans les tumeurs des VADS. Dans ces situations, le conseil diététique personnalisé intégrant, si nécessaire, la prescription de CNO est recommandée (grade B). En chimiothérapie, les données actuelles ne permettent pas de recommander de façon systématique un conseil diététique personnalisé (grade C).

Tableau 7.1. **Évaluation du risque nutritionnel lors de la période périopératoire (d'après [7]).**

Grade nutritionnel 1 (GN 1)	Patient non dénutri ET chirurgie non à risque élevé de morbidité ET pas de facteur de risque de dénutrition
Grade nutritionnel 2 (GN 2)	Patient non dénutri ET présence d'au moins un facteur de risque de dénutrition OU chirurgie avec un risque élevé de morbidité
Grade nutritionnel 3 (GN 3)	Patient dénutri ET chirurgie non à risque élevé de morbidité
Grade nutritionnel 4 (GN 4)	Patient dénutri ET chirurgie avec un risque élevé de morbidité

Le conseil diététique personnalisé peut intégrer, si nécessaire, la prescription de CNO en cas de dénutrition et/ou de diminution des ingesta (EVA <7) et/ou à la demande du patient ou de la famille (avis d'experts). Les patients atteints de cancer préfèrent les CNO de type lacté aux CNO de type jus de fruit. Cette préférence n'est pas modifiée par la radiothérapie ou la chimiothérapie (niveau 2).

Quelles sont les indications de la nutrition artificielle en période périopératoire ?

La prise en charge nutritionnelle entérale ou parentérale en périopératoire a pour objectif de réduire la mortalité et la morbidité. La voie entérale doit être privilégiée [9].

- Chez les patients non dénutris qui présentent au moins un facteur de risque de dénutrition ou chirurgie avec un risque élevé de morbidité (GN 2) : en préopératoire, une nutrition artificielle n'est pas recommandée (grade A), en postopératoire, une nutrition artificielle est recommandée si les apports oraux sont inférieurs à 60 % de besoins à J7 (grade C).
- Chez les patients dénutris qui doivent bénéficier d'une chirurgie sans risque élevé de morbidité (GN3) : en préopératoire, une nutrition artificielle systématique n'est pas recommandée (grade A); en postopératoire, une nutrition artificielle est recommandée si les apports oraux sont inférieurs à 60 % des besoins à 48 heures.
- Chez les patients dénutris qui doivent bénéficier d'une chirurgie avec un risque élevé de morbidité (GN 4) : en préopératoire, une nutrition artificielle est recommandée pendant au moins sept à dix jours, si possible par voie entérale, et si nécessaire en décalant le geste chirurgical (à adapter selon le degré d'urgence) (grade B). En postopératoire, la mise en place ou la reprise d'une nutrition artificielle, si possible par voie entérale, dans les 24 heures, est recommandée (grade A).

Les apports recommandés sont de 25 à 30 kcal/kg par jour dont 1,2 à 1,5 g de protéines par kg avec un rapport glucido-lipidique d'environ 60/40. L'alimentation orale est libre en sus de la nutrition artificielle. En cas d'impossibilité à s'alimenter per os, les apports énergétiques du support nutritionnel doivent être de 30 kcal/kg par jour (grade C).

Quelles sont les modalités de la nutrition artificielle en radiothérapie et radio-chimiothérapie concomitante ?

Dans les cancers des VADS, le tube digestif étant sain, la nutrition artificielle doit être entérale en s'efforçant d'avoir une voie d'abord digestive, par sonde naso-gastrique ou par gastrostomie ou jéjunostomie. Il convient de noter que les toxicités muqueuses des traitements des néoplasies des VADS sont d'importance variable selon les protocoles réalisés : en radiothérapie standard (mono-fractionnée), les toxicités sont principalement de grade 1 à 2 selon le score du National Cancer Institute, c'est-à-dire ne nécessitant habituellement pas de nutrition artificielle, alors qu'en radio-chimiothérapie concomitante, les toxicités rencontrées sont plus fréquemment de grade 3 à 4. La durée et les champs de radiothérapie conditionnent la gravité des mucites. Lorsque la sphère oropharyngée est incluse dans le champ de radiothérapie et lorsqu'il y a association d'une chimiothérapie, une nutrition artificielle sera indispensable pour 40 à 45 % des patients [10, 11] sans qu'il soit possible actuellement de définir quels sont les patients qui développeront ces toxicités sévères. En raison du risque nutritionnel majeur, les patients porteurs d'un cancer des VADS doivent être donc pris en charge avant traitement par un spécialiste en nutrition avec un suivi régulier sur l'ensemble du parcours de soins [12].

En raison de ses complications propres notamment infectieuses, la nutrition parentérale n'est à réserver qu'aux échecs ou à l'impossibilité de la nutrition entérale [13, 14]. Elle doit être réservée aux complications digestives sévères du traitement pour lesquelles la nutrition entérale, y compris au moyen d'une stomie d'alimentation, n'apparaît pas possible. La gastrostomie « prophylactique » consistait en la pose du dispositif avant traitement, la gastrostomie

étant immédiatement ou ultérieurement utilisée pour la nutrition entérale selon l'évolution des ingesta et du statut nutritionnel.

Trois études de nutrition entérale au cours de la radiothérapie seule et, 9 études de nutrition entérale au cours de la radio-chimiothérapie concomitante des VADS, ont été retenues pour ces recommandations. Trois questions spécifiques ont été posées : quand débuter le support nutritionnel ? Quelles voies d'abord de la nutrition entérale : sonde naso-gastrique versus gastrostomie ? La prise en charge nutritionnelle intensive (y compris par gastrostomie prophylactique) dans le cadre d'une radio-chimiothérapie, réduit-elle les interruptions thérapeutiques ?

Quand débuter la nutrition entérale en radiothérapie seule ?

La nécessité d'une nutrition entérale est rare et ne sera proposée qu'après échec du conseil diététique personnalisé associé ou non aux compléments nutritionnels. La voie d'abord à privilégier est la sonde naso-gastrique car, en général, la durée totale des mucites est inférieure à un mois, cette toxicité débutant en général en fin de radiothérapie.

En radiothérapie seule, 3 études peuvent être mentionnées (niveau 4).

- L'étude de Piquet et al. [15] (niveau 4) était prospective chez 45 patients atteints de cancers des VADS qui ont été comparés à une cohorte historique. Une gastrostomie endoscopique était posée avant la radiothérapie si la perte de poids était supérieure à 10 %, l'IMC inférieur à 20 ou l'âge supérieur à 70 ans. La gastrostomie (74 % vs 11 % pour le contrôle historique) prévenait la déshydratation, permettait une moindre perte de poids (3,5 vs 6,1 kg, $p < 0{,}01$) et diminuait les réhospitalisations pour déshydratation (18 vs 0 %, $p < 0{,}01$).
- L'étude rétrospective de Beer et al. [16] (niveau 4) a porté sur 151 patients ayant un cancer de la partie haute du tube digestif recevant une nutrition entérale (par gastrostomie). Les patients étaient divisés en deux groupes, un groupe A qui présentaient une mucite sévère et un groupe B sans mucite. Le groupe A (51,7 %) a reçu une nutrition entérale précoce avant et pendant les deux semaines de la radiothérapie et le groupe B (48,3 %) a reçu une nutrition entérale tardive entre deux semaines et trois mois à partir du début de la radiothérapie. La perte de poids moyenne a été de 1,03 kg et de 4 kg ($p = 0{,}004$) pour les groupes A et B respectivement avec moins d'interruption de traitement dans le groupe A ($p = 0{,}01$). Ainsi, en présence d'une mucite, la nutrition entérale semble réduire la perte pondérale.
- L'étude de Mangar et al. [17] (niveau 4) est une étude rétrospective portant sur 160 patients ayant un cancer de la tête et du cou avec nutrition entérale avant (prophylactique) et/ou pendant une radiothérapie à visée curative. Cette étude a utilisé une analyse de régression logistique pour essayer de mettre en évidence des facteurs prédictifs de la dénutrition apparaissant au cours de la radiothérapie afin d'envisager pour ce type de patients un support nutritionnel précoce ou prophylactique. Cinquante patients nécessitaient un support nutritif qui aurait pu être anticipé dans 60 % des cas. L'analyse multivariée a identifié les facteurs les plus prédictifs de la nécessité d'un support nutritionnel : les stades 3–4 de la maladie, un PS à 2–3 et un tabagisme > 20 paquets/années. La combinaison de ces trois facteurs était associée à un besoin de support nutritionnel dans 75 % des cas.

Quand débuter la nutrition entérale en radio-chimiothérapie concomitante ?

Outre la méta-analyse de Nugent [18] (niveau 1, cf. infra), le travail de Rabinovitch et al. [19] (niveau 4) portait sur 1 073 patients porteurs d'un cancer des VADS. Cette étude prospective randomisée a évalué quatre modalités de traitement par radio-chimiothérapie des carcinomes localement avancés des VADS. Les données de prise en charge nutritionnelles ont été analysées secondairement. La prise en charge nutritionnelle avant traitement concernait 293 patients (27 %) : 50 % des patients recevaient des compléments nutritionnels oraux, 27 % une nutrition entérale, 17 % une combinaison compléments nutritionnels oraux-nutrition entérale et 6 % une nutrition parentérale. Les patients qui recevaient un support nutritionnel avaient une tumeur locorégionale plus évoluée et un indice de Karnofsky plus bas. Ainsi, il est difficile de conclure sur l'effet négatif de la prise en charge nutritionnelle tel que le font les auteurs. Cette étude montre cependant que, malgré l'état général plus altéré en rapport avec la maladie, ces patients ont pu bénéficier d'un traitement complet de radio-chimiothérapie, identique aux autres patients. De plus, à la fin du traitement, il y avait significativement moins de perte de poids et une tendance ($p = 0{,}057$) à la réduction de l'incidence des mucites de grades 3–4 dans le groupe qui recevait un support nutritionnel pré-radio-chimiothérapie par rapport à ceux qui n'en recevaient pas.

Quel abord choisir ? Gastrostomie versus sonde naso-gastrique ?

La méta-analyse Cochrane publiée en 2010 [18] fait une revue exhaustive de 100 publications concernant les méthodes de nutrition entérale pour la prise en charge nutritionnelle des patients atteints de cancer des VADS traités par radiothérapie et/ou chimiothérapie. Après analyse indépendante des

publications et exclusion des études non randomisées et celles incluant la chirurgie, une seule étude a répondu aux critères stricts pour être inclue dans la revue. Il s'agissait d'une étude randomisée prospective (niveau 2) [20] gastrostomie per endoscopique (15 patients) ou sonde naso-gastrique (18 patients) pendant la radiothérapie ou la radio-chimiothérapie en cas de perte de 5 kg ou de diminution des ingesta de plus de 50 %. Il n'y avait de différence en termes de complications, d'infections pulmonaires ou de qualité de vie entre les deux techniques. La durée de nutrition était plus élevée dans le groupe gastrostomie (139 jours) que dans le groupe sonde (66 jours). L'efficacité nutritionnelle (plis cutanés, poids) était meilleure à 6 semaines dans le groupe gastrostomie par rapport au groupe sonde naso-gastrique, ce résultat n'étant toutefois pas maintenu à 6 mois. Du fait de difficultés de recrutement, cette étude était peu puissante et la même équipe a continué prospectivement de façon observationnelle, non randomisée [21] (niveau 4) chez 32 patients ayant eu une gastrostomie endoscopique qui ont été comparés à 73 patients nourris par sonde naso-gastrique. Les auteurs concluent alors que la gastrostomie est certes plus coûteuse que la sonde naso-gastrique mais qu'elle permet une meilleure évolution pondérale à 6 semaines après la fin de la radio-chimiothérapie (gain de 0,8 kg contre perte de 3,7 kg; $p < 001$) [33]. Néanmoins, il faut noter que la mise en place d'une gastrostomie pendant la radio-chimiothérapie est à risque d'infection locale nécessitant l'arrêt de la chimiothérapie et pourrait donc occasionner une perte de chance pour le malade [22].

Depuis cette méta-analyse Cochrane, une étude rétrospective de niveau 4 a comparé la gastrostomie à la sonde naso-gastrique [11]. Il n'a pas été noté de différence entre les deux méthodes pour ce qui concerne la perte de poids et les interruptions de traitement sur l'ensemble de sa durée (6 à 7 semaines).

Concernant la technique de pose de la gastrostomie, il convient d'indiquer que les techniques sans gastropexie (*i.e.* « pull » endoscopique) s'accompagnent d'un risque de métastases cutanées [23].

La prise en charge nutritionnelle « intensive » par « gastrostomie prophylactique » en radio-chimiothérapie dans les tumeurs des VADS est-elle recommandée ?

Neuf études récentes ayant exploré ce point particulier ont été retenues depuis la méta-analyse Cochrane de Nugent et al. [18]. Deux publications [24, 25] de niveau 2 ont évalué la QdV des malades après randomisation de la gastrostomie prophylactique versus pas de gastrostomie pour des patients porteurs de tumeurs de stade III ou IV. Toutes deux objectivaient, à 6 mois, une QdV significativement meilleure dans le groupe avec gastrostomie ($p = 0{,}001$ [23] et $p = 0{,}02$ [24]). Parmi les autres études de niveau 4, les principaux bénéfices de la gastrostomie prophylactique ont été, outre les bénéfices nutritionnels [\26–28] la réalisation d'une radio-chimiothérapie optimisée avec moins d'interruption thérapeutique [27–29]. A contrario, Nugent et al. [11] (niveau 4) n'ont pas montré d'influence de la nutrition entérale quelles qu'en soient les modalités sur les arrêts thérapeutiques au cours de radiothérapie, radio-chimiothérapie ou chimiothérapie d'induction.

Synthèse des recommandations concernant la nutrition artificielle au cours des radio- et radio-chimiothérapie pour les cancers des VADS [30]

Dans tous les cas, chez les patients porteurs d'un cancer des VADS, la nutrition parentérale n'est pas recommandée (avis d'experts).

En cas de néoplasie des VADS traitée par une radio-chimiothérapie à visée curative dont le champ d'irradiation inclut la sphère oro-pharyngée :

- si le patient est dénutri : il est recommandé, malgré ses risques propres supérieurs à ceux de la sonde naso-gastrique, de proposer la mise en place prophylactique d'une gastrostomie d'alimentation (grade C);
- si le patient est non dénutri, il est recommandé la mise en place prophylactique d'une gastrostomie (avis d'expert).

En cas de néoplasie des voies aérodigestives traitée par une radio-chimiothérapie à visée curative dont le champ d'irradiation n'inclut pas la sphère oro-pharyngée :

- si le patient est dénutri : il est recommandé, malgré ses risques propres supérieurs à ceux de la sonde naso-gastrique, de proposer la mise en place prophylactique d'une gastrostomie d'alimentation (avis d'expert);
- si le patient est non dénutri : il n'est pas recommandé la mise en place prophylactique d'une gastrostomie (avis d'expert). Le conseil diététique personnalisé intégrant si nécessaire la prescription de CNO est recommandé en première intention (grade B). Une sonde naso-gastrique est recommandée si les apports oraux restent insuffisants (avis d'experts).

Dans tous les autres cas, l'indication de la nutrition artificielle par voie entérale sur sonde naso-gastrique est recommandée lorsque les apports oraux restent insuffisants (dénutrition et/ou EVA < 7 et/ou apports oraux $< 2/3$ des besoins) (avis d'expert).

Quelle est la place de la pharmaconutrition au cours des cancers des VADS ?

La pharmaconutrition consiste à utiliser des substrats non pas pour leurs propriétés nutritionnelles uniquement mais pour leurs fonctions dans la réponse à l'inflammation, l'immunité systémique ou locale (cellulaire ou humorale), la cicatrisation, les synthèses endocriniennes. Il s'agit de l'arginine, de la glutamine, des micronutriments (vitamines, éléments-traces), des acides gras polyinsaturés n-3 et des nucléotides. Les études sont parfois réalisées avec des mélanges de pharmaconutriments; il n'est dans ces conditions pas possible d'établir la responsabilité de l'un ou l'autre dans les effets observés.

Dans l'étude prospective, contrôlée, randomisée de Riso et al. [31], des patients opérés d'un cancer des VADS ont été traités en postopératoire soit par une nutrition enrichie en arginine (Nutrison Intensive® Nutricia), soit par un produit isoénergétique et isoazoté (Nutrison Protéine Plus®, Nutricia). La nutrition a été administrée dès la 24e heure par une sonde posée en peropératoire jusqu'à des apports fixés à 31 kcal/kg/jour. Jusqu'au palier, les patients ont reçu une nutrition parentérale complémentaire; 29 % des patients étaient dénutris. Aucune différence n'a été globalement observée pour la fréquence des complications ou la durée de séjour. En revanche, chez les malades dénutris, les complications étaient significativement moins fréquentes et la durée de séjour moins longue dans le groupe traité que dans le groupe contrôle. Dans une étude contrôlée réalisée en double insu, Sorensen et al. [32] ont traité pendant 7 jours pré- et postopératoire des patients opérés d'un cancer des VADS. Les patients traités ont reçu pendant 7 jours en préopératoire soit 1 000 mL/j d'Impact®, soit de l'Impact Glutamine® et les témoins Isosource 1,5®. Les mêmes produits ont été prescrits pendant les 7 premiers jours postopératoires. Les patients étaient considérés comme non dénutris (moins de 10 % de perte de poids au cours des 6 derniers mois et albuminémie non différente entre les deux groupes et supérieure à 38 g/L). Aucune différence n'a été observée entre les groupes pour la mortalité, les temps de cicatrisation ou les complications mineures ou majeures. Cette étude pilote manquait de puissance. Une méta-analyse de Stableforth et al. [33] a réuni les études en chirurgie de la tête et du cou des patients soumis à une pharmaconutrition périopératoire. Les études avaient des effectifs faibles. La nutrition était le plus souvent réalisée en postopératoire. Le nombre de complications infectieuses et le nombre de fistules n'étaient pas différents à l'exception d'une étude dans le groupe des malades dénutris. La durée de séjour était significativement réduite de 3,5 jours en moyenne. Aucune différence n'a été observée en termes de qualité de vie ou de décès. Une étude [34] non prise en compte dans la méta-analyse a évalué l'intérêt d'une nutrition entérale postopératoire supplémentée en arginine (20 g/j) comparativement à une nutrition entérale isoénergétique et isoazotée chez 72 malades opérés d'un cancer des VADS. La tolérance des deux mélanges était identique, de même que le taux de complications postopératoires (23,6 % versus 20,6 %). En revanche, le groupe supplémenté en arginine présentait moins de fistules (5,2 % versus 17,6 %; p = 0,026) et la durée d'hospitalisation était réduite de 12 jours (p = 0,03). Enfin, une étude contrôlée publiée en 2010 [35] a évalué une nutrition entérale enrichie en arginine comparativement à une nutrition entérale standard chez 32 malades dans les suites de la chirurgie. Une amélioration de la survie globale (p = 0,019) et de la survie sans récidive (p = 0,027) était observée dans le groupe arginine. Les études récentes qui utilisent l'arginine à dose élevée en nutrition entérale après chirurgie pour cancer des VADS suggèrent un bénéfice de cette complémentation.

À la lumière de ces études, les recommandations sont :

- en postopératoire de chirurgie oncologique des VADS, il est recommandé de prescrire une pharmaconutrition enrichie en arginine (grade B). Il n'est pas recommandé d'utiliser d'autre type de pharmaconutriment;
- en RT ou radio-chimiothérapie, l'objectif de la pharmaconutrition est de permettre la réalisation complète du traitement anticancéreux, en réduisant les toxicités aiguës en particulier muqueuses. Même si les données de la littérature objectivent de nouvelles perspectives de traitement, une complémentation en pharmaconutriment (isolé ou en association) n'est pas recommandée (grade C). Il est recommandé la réalisation d'essais comparatifs avec un nombre suffisant de malades (avis d'experts).

Stratégie thérapeutique en cas de dénutrition du sujet âgé

Le risque de dénutrition du sujet âgé (≥ 70 ans) atteint de cancer est accru comparativement au sujet plus jeune [6]. Il est recommandé que le plan de soin nutritionnel soit intégré à un plan de soins gérontologique global (avis d'experts).

Le plan de soin gérontologique doit être défini à partir d'une évaluation gérontologique globale multi-domaine (état mental, comorbidités, médicaments, mobilité et autonomie, nutrition, douleur, grandes fonctions, contexte

social) utilisant des outils spécifiques standardisés proposés à tous les patients de plus de 70 ans en attendant qu'un outil de dépistage du besoin d'évaluation soit validé. L'évaluation gérontologique est utilisée aussi comme aide à la décision thérapeutique. Le plan de soins gérontologique accompagne la personne pendant l'ensemble de la prise en charge de son cancer. Dans les centres en disposant, il est recommandé de s'appuyer sur les unités de coordination en oncogériatrie (avis d'experts). Actuellement, par manque d'études spécifiques dans cette population, les recommandations générales doivent s'appliquer (avis d'experts). Il est recommandé de développer des programmes de recherche spécifiques (avis d'experts).

Place de la nutrition en situation palliative et palliative avancée

L'objectif de la nutrition artificielle est la QdV et le traitement des symptômes associés à la dénutrition [6]. Dans ces situations, quand le facteur limitant n'est pas l'évolution tumorale mais l'absence d'apport nutritif, un support nutritionnel est recommandé (avis d'experts). La nutrition artificielle systématique n'est pas recommandée chez les patients en cours de CT si l'état nutritionnel et/ou les ingesta restent satisfaisants (grade A). En l'absence d'études probantes dans ce domaine, l'indication de la nutrition artificielle doit être discutée au cas par cas et avec le patient et privilégiera la voie entérale (avis d'experts).

La mise en route d'une nutrition artificielle n'est pas recommandée si l'espérance de vie du patient est inférieure à trois mois et si l'atteinte fonctionnelle permanente est sévère (indice de Karnofsky inférieur ou égal à 50 % ou PS = 3) (avis d'experts). Dans ce contexte, la nutrition artificielle doit être discutée de façon multidisciplinaire. La décision doit être tracée dans le dossier du patient (avis d'experts). Dans tous les cas, si une nutrition artificielle est mise en place, une réévaluation 15 jours après est recommandée (avis d'experts).

Conclusion

La prise en charge du risque de dénutrition et de la dénutrition fait partie de la prise en charge globale d'un malade atteint d'une tumeur des VADS et s'intègre pleinement dans les soins de support au même titre que la prise en charge psychologique ou de la douleur qui ont des liens étroits avec les problèmes nutritionnels. Il est clairement démontré que la dénutrition augmente la morbidité, la mortalité et surtout empêche la réalisation des programmes thérapeutiques induisant par là même une perte de chance pour le malade. Une prise en charge adaptée devra être mise en place et pourra s'appuyer sur les recommandations de pratique clinique. Elle nécessite de faire appel à des équipes diététiques ou de nutrition.

Références

[1] Remontait L, Esteve J, Bouvier AM, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978–2000. Rev Epidemiol Sante Publique 2003 ; 51 : 3–30.

[2] Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med 1980 ; 69 : 491–7.

[3] Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies ? Eur J Cancer 1998 ; 34 : 503–9.

[4] The Veterans Affairs TPN Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. N Engl J Med 1991 ; 325 : 525–32.

[5] Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutritional support in cancer patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014 ; 38 : 196–204.

[6] Senesse P, Bachmann P, Bensadoun JR, et al. Recommandations professionnelles : Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : textes courts. Nutr Clin Metab 2012 ; 26 : 151–8.

[7] Meuric J, Besnard I. le groupe de travail. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : quand doit-on proposer un conseil diététique personnalisé ? Nutr Clin Metab 2012 ; 26 : 278–95.

[8] Bouteloup C, Besnard I. le groupe de travail. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : quand et comment prescrire des compléments nutritionnels oraux (CNO) hors pharmaconutrition ? Nutr Clin Metab 2012 ; 26 : 219–37.

[9] Chambrier C, Sztark F. Société Francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP) ; Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR). French clinical guidelines on perioperative nutrition. Update of the 1994 consensus conference on perioperative artificial nutrition for elective surgery in adults. J Visc Surg 2012 ; 149 : e325–36.

[10] Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy : a systematic literature review. Radiother Oncol 2003 ; 66 : 253–62.

[11] Nugent B, Parker MJ, McIntyre IA. Nasogastric tube feeding and percutaneous endoscopic gastrostomy tube feeding in patients with head and neck cancer. J Hum Nutr Diet 2010 ; 23 : 277–84.

[12] Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome : a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Head Neck 2005 ; 27 : 659–68.

[13] Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. Gastroenterology 2001 ; 121 : 970–1001.

[14] Zaloga GP. Parenteral nutrition in adult inpatients with functioning gastrointestinal tracts : assessment of outcomes. Lancet 2006 ; 367 : 1101–11.

[15] Piquet MA, Ozsahin M, Larpin I, et al. Early nutritional intervention in oropharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. Support Care Cancer 2002 ; 10 : 502–4.

[16] Beer KT, Krause KB, Zuercher T, Stanga Z. Early percutaneous endoscopic gastrostomy insertion maintains nutritional state in patients with aerodigestive tract cancer. Nutr Cancer 2005 ; 52 : 29–34.
[17] Mangar S, Slevin N, Mais K, Sykes A. Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer : a retrospective review. Radiother Oncol 2006 ; 78 : 152–8.
[18] Nugent B, Lewis S, O'Sullivan JM. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with radiotherapy and/or chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev 2010 ; 3 [CD007904].
[19] Rabinovitch R, Grant B, Berkey BA, et al. Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy : a secondary analysis of RTOG trial 90-03. Head Neck 2006 ; 28 : 287–96.
[20] Corry J, Poon W, McPhee N, et al. Randomized study of percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tubes for enteral feeding in head and neck cancer patients treated with (chemo) radiation. J Med Imaging Radiat Oncol 2008 ; 52 : 503–10.
[21] Corry J, Poon W, McPhee N, et al. Prospective study of percutaneous endoscopic gastrostomy tubes versus nasogastric tubes for enteral feeding in patients with head and neck cancer undergoing (chemo)radiation. Head Neck 2009 ; 31 : 867–76.
[22] Ang K, Zhang Q, Wheeler RH, et al. A phase III trial (RTOG 0129) of two radiation-cisplatin regimens for head and neck carcinomas (HNC) : impact of radiation and cisplatin intensity on outcome. J Clin Oncol 2010 ; 28(15S) : 422s.
[23] Cruz I, Mamel JJ, Brady PG, Cass-Garcia M. Incidence of abdominal wall metastasis complicating PEG tube placement in untreated head and neck cancer. Gastrointest Endosc 2005 ; 62 : 708–11.
[24] Salas S, Baumstarck-Barrau K, Alfonsi M, et al. Impact of the prophylactic gastrostomy for unresectable squamous cell head and neck carcinomas treated with radio-chemotherapy on quality of life : prospective randomized trial. Radiother Oncol 2009 ; 93 : 503–9.
[25] Silander E, Nyman J, Bove M, Johansson L, Larsson S, Hammerlid E. Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer – a randomized study. Head Neck 2012 ; 34 : 1–9.
[26] Rutter CE, Yovino S, Taylor R, et al. Impact of early percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement on nutritional status and hospitalization in patients with head and neck cancer receiving definitive chemoradiation therapy. Head Neck 2011 ; 33 : 1441–7.
[27] Assenat E, Thezenas S, Flori N, et al. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with advanced head and neck tumors treated by combined chemoradiotherapy. J Pain Symptom Manage 2011 ; 4 : 548–56.
[28] Atasoy BM, Yonal O, Demirel B, et al. The impact of early percutaneous endoscopic gastrostomy placement on treatment completeness and nutritional status in locally advanced head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012 ; 269 : 275–82.
[29] Raykher A, Correa L, Russo L, et al. The role of pretreatment percutaneous endoscopic gastrostomy in facilitating therapy of head and neck cancer and optimizing the body mass index of the obese patient. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009 ; 33 : 404–10.
[30] Crenn P, Bouteloup C, Michallet M, Senesse P. le groupe de travail. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : place de la nutrition artificielle dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Nutr Clin Metab 2012 ; 26 : 278–95.
[31] Riso S, Aluffi P, Brugnani M, Farinetti F, Pia F, D'Abdrea F. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. Clin Nutr 2000 ; 19 : 407–12.
[32] Sorensen D, McCarthy M, Baumgartner B, Demars S. Perioperative immunonutrition in head and neck cancer. Laryngoscope 2009 ; 119 : 1358–64.
[33] Stableforth WD, Thomas S, Lewis SJ. A systematic review of the role of immunonutrition in patients undergoing surgery for head and neck cancer. Int J Oral Maxillofac Surg 2009 ; 38 : 110–30.
[34] De Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, Martin T, Aller R. High dose of arginine enhanced enteral nutrition in postsurgical head and neck cancer patients. A randomized clinical trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009 ; 13 : 279–83.
[35] Felekis D, Eleftheriadou A, Papadakos G, Bosinakou I, Ferekidou E, Kandiloros D, et al. Effect of perioperative immuno-enhanced enteral nutrition on inflammatory response, nutritional status, and outcomes in head and neck cancer patients undergoing major surgery. Nutr Cancer 2010 ; 62 : 1105–12.

Prévention des cancers des VADS : consultations anti-tabac, alcoologie

M. Dematteis, L. Pennel

De l'usage du produit à son addiction

Avec une mortalité annuelle estimée à 73 000 morts dont 44 000 par cancer pour le tabac et à 49 000 morts dont 15 000 par cancer pour l'alcool, le tabac et l'alcool sont respectivement la première et la deuxième cause de mortalité évitable en France [1, 2]. L'alcool tue moins que le tabac mais entraîne plus de souffrance pour l'individu, l'entourage et la société [3–5]. Malgré la connaissance de ces risques, notamment à travers les nombreux messages de prévention, les patients poursuivent leurs consommations. Et même lorsque le patient développe un cancer et que

celui-ci est lié au tabac, plus de 20 % des patients continuent à fumer [6]. Cette difficulté à arrêter de consommer est liée aux mécanismes de l'addiction qui sont globalement identiques quels que soient les produits addictifs. Ces derniers détournent à leur profit des neurocircuits impliqués dans la gestion des émotions positives et négatives, dans la motivation, dans les habitudes et le contrôle comportemental [7]. Il existe cependant des différences entre les produits, liés à leurs effets spécifiques qui justifient des traitements médicamenteux propres à chaque produit. Si au départ les sujets consomment par plaisir, les modifications neurobiologiques induites par la consommation chronique font qu'ils consomment ensuite essentiellement par besoin d'apaisement, en augmentant les doses pour compenser les phénomènes d'accoutumance. Avec la perte progressive du contrôle comportemental et l'émergence d'un désir ou d'un besoin pour le produit qui peut être obsédant, impérieux (*craving*), la consommation devient compulsive, quelles que soient les conséquences, sous peine d'une souffrance psychique (état de manque, stress) voire physique (signes de sevrage) [7]. Les modifications du comportement au profit du produit le sont au détriment des autres activités, y compris des règles d'hygiène de vie (alimentation, activité physique, sommeil, etc.). En particulier, la mauvaise hygiène buccale favorise la prolifération bactérienne ce qui accentue le risque cancérigène de l'alcool par augmentation de la production d'acétaldéhyde. Le tabac potentialise cette toxicité, et l'alcool facilite la pénétration dans la muqueuse buccale des cancérigènes de la fumée de tabac.

Ce qui fait l'addiction, ce n'est pas le produit mais l'usage qui en est fait. Cette relation pathologique avec le produit ne survient pas par hasard, elle résulte d'une triple interaction entre le produit, le sujet et son environnement [7]. En raison de leur facilité d'accès, le tabac et l'alcool sont les deux substances psychoactives les plus consommées en France, avec respectivement 13,4 et 5 millions de consommateurs quotidiens. Le cannabis est le produit illicite le plus consommé avec plus de 500 000 consommateurs quotidiens [4]. Cependant, les propriétés addictives d'un produit qui peuvent conduire à la dépendance ne s'expriment que chez certains sujets. Cette vulnérabilité individuelle résulte d'une interaction entre la génétique et l'environnement du sujet qui détermine d'ailleurs les traits de personnalité et les comorbidités psychiatriques. L'environnement est à la fois familial, social, professionnel. Il peut être protecteur ou au contraire délétère et fragiliser le sujet. La prise en charge d'une addiction est donc globale (biopsychosociale) et multidisciplinaire [4, 7].

En fonction de la sévérité de l'addiction, et selon le stade de changement du comportement où se situe le patient [8], il modifiera plus ou moins facilement sa consommation. Il existe en effet différents stades qui vont de la préintention/précontemplation jusqu'à la sortie du processus, mais avec une possibilité de rechute (fig. 7.8). L'addiction est en effet une pathologie chronique, le sevrage du produit addictif ne règle pas tout. La persistance de la vulnérabilité individuelle, notamment dans un contexte particulier, peut favoriser une récidive des consommations. Par conséquent, toute prise en charge d'une addiction visera non seulement à réduire ou à arrêter la consommation en permettant au patient de progresser dans les différents stades du changement, mais à anticiper la rechute en prenant en compte l'ensemble des éléments de la triple interaction. La vulnérabilité individuelle pour un produit peut s'exprimer pour un autre produit. Ce phénomène est à l'origine des polyaddictions, et au report de consommation sur d'autres produits addictifs lors d'un sevrage [7].

Prise en charge du tabagisme

Parmi les substances psychoactives, le tabac a le plus fort potentiel addictif. Une consommation précoce en début d'adolescence est prédictive d'une dépendance à l'âge adulte et favorise le développement d'autres dépendances (alcool, cannabis, etc.). Lorsque la consommation débute, de nombreux conditionnements forts et précoces s'installent. La cigarette est liée à l'image qu'elle renvoie

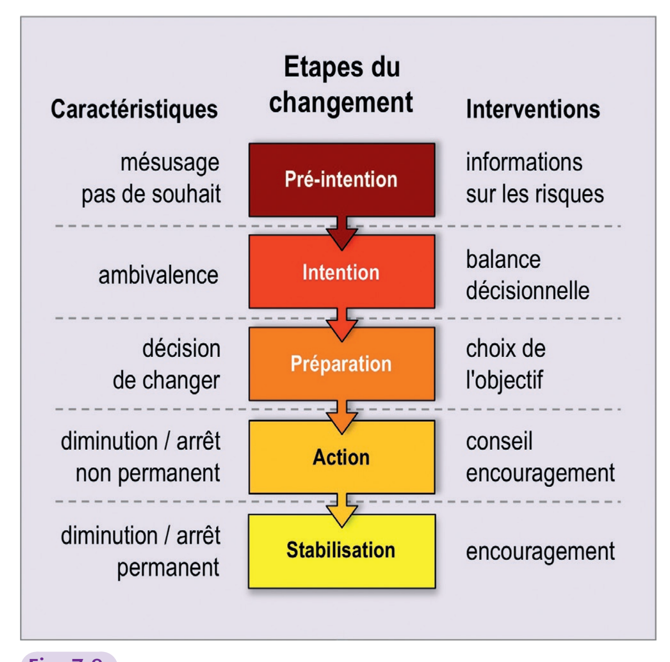


Fig. 7.8.

Étapes du changement du comportement adaptées de Prochaska et DiClemente, 1998 [8].

(appartenance au groupe, sentiment d'être adulte, etc.). Elle s'associe à des situations (plaisir de la convivialité, déplaisir de la solitude), à des lieux, des moments de la journée, notamment de détente (pause café, etc.), qui suscitent l'envie de fumer et qui deviennent des automatismes. Il s'y ajoute une dépendance nicotinique psychique (plaisir, stimulation intellectuelle, effet anxiolytique, antidépresseur) et physique (signes de sevrage). Ainsi, la dépendance tabagique est triple : psychique précoce, physique plus tardive et comportementale (environnementale, sociale). Pour ces raisons, plus de 90 % des fumeurs ne parviennent pas à arrêter sans aide, la raison souvent invoquée étant le « manque de volonté ». Le professionnel apporte un soutien psychologique, et si besoin un traitement médicamenteux pour atténuer les symptômes de sevrage et prévenir la rechute.

Lors de la consultation, il est important de connaître ce qui est consommé (tabac, cannabis à rechercher systématiquement, autres), les modalités (cigarettes industrielles, roulées, chicha, autre), la sévérité de la dépendance à travers la quantité, la répartition dans la journée et les situations associées, la durée du tabagisme, les tentatives d'arrêt, les rechutes, les circonstances de survenue, la motivation pour un nouveau sevrage, etc. L'impact sur la santé diffère selon les produits. Le type de tabac modifie la façon de fumer. La fumée du tabac brun est moins inhalée que celle du tabac blond, le premier favorisant plutôt les cancers des voies aéro-digestives supérieures alors que le deuxième étant plutôt associé aux cancers broncho-pulmonaires plus profonds. Contrairement aux croyances, le tabac à rouler, la chicha, et le joint de cannabis sont plus nocifs que les cigarettes industrielles en apportant plus de goudron et de monoxyde de carbone. Le tabac à chiquer ou à priser favorise les cancers buccaux [4, 9, 10].

Modalités thérapeutiques

Un conseil d'arrêt peut être proposé à tous les fumeurs, qu'ils soient prêts ou non à arrêter de fumer. L'évaluation de la dépendance (classiquement avec le test de Fagerström, mais aussi critères de la CIM10, du DSM-5) et de la motivation à l'arrêt conditionnent la stratégie car tous les fumeurs ne sont pas prêts à modifier leurs habitudes. Parmi les fumeurs, certains ont une dépendance moyenne (35 %) ou forte (18 %). Les objectifs thérapeutiques et les modalités de prise en charge sont donc personnalisés et adaptés à la sévérité de l'addiction, à la motivation du patient et au stade où se situe le patient dans son processus de changement [9, 10].

La nicotine est classiquement considérée comme la molécule addictogène du tabac, mais d'autres produits générés par la combustion le sont aussi (harmane, norharmane) [7, 11]. Le traitement nicotinique de substitution (TNS) est le traitement médicamenteux de première intention. Il est d'autant plus efficace dans le sevrage et le maintien de l'abstinence à 6 mois que plusieurs formes galéniques sont associées (timbre transdermique avec gommes, comprimés à sucer ou inhalateur), à bonne dose (selon le nombre de cigarettes et la sévérité de la dépendance) et suffisamment longtemps (au moins 3 mois et aussi longtemps que nécessaire). L'arrêt immédiat du tabac est recommandé, mais une réduction de consommation progressive sous TNS en vue d'un arrêt complet est possible (cf. plus loin). Varénicline ou bupropion ne sont recommandés qu'en cas d'échec d'un TNS correctement conduit et que l'échec a été analysé sous tous ses aspects. Ces médicaments nécessitent une surveillance [4, 9–11].

Le traitement médicamenteux est associé à un accompagnement basé sur la confiance et dénué de jugement moral, à des entretiens motivationnels, voire à une thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Les interventions associant plusieurs outils augmentent les chances de l'arrêt et le taux d'abstinence.

Le poids corporel et les différentes consommations doivent être surveillés tout au long du sevrage et après, le sevrage pouvant s'accompagner d'un report de consommation (alcool, cannabis, médicaments, aliments, etc., addictions sans produit). Si le patient ne souhaite pas d'aide, il peut être orienté vers des outils d'autosupport (programme structuré sur plaquettes, site internet, etc.) [7, 9, 10].

Gestion de la rechute

Une fois l'arrêt obtenu, la prise en charge cible la prévention de la rechute par différentes approches (modification des habitudes, résolution de problèmes, gestion du stress, des pulsions, etc.). En effet, le sujet qui a arrêté de fumer ne devient pas un non-fumeur mais un ex-fumeur avec un risque important de refumer (plus de 80 % de rechute à 6 mois). La gestion de la rechute fait donc partie intégrante de la prise en charge et doit être anticipée en permettant au patient de faire face de manière appropriée à une situation à risque, notamment en utilisant des stratégies adaptées et en repérant les situations à risque. Ces situations surviennent le plus souvent en fin d'après midi et le soir, surtout avec une prise d'alcool, ou après une émotion forte positive ou négative. En cas de faux pas ou de rechute, les raisons et les conséquences doivent être analysées sans culpabiliser le patient, afin de l'aider à comprendre et à prévenir une nouvelle rechute. L'activité physique, l'acupuncture et l'hypnothérapie n'ont pas démontré leur efficacité mais peuvent contribuer à renforcer l'engagement du patient. À travers son suivi, la mesure du CO expiré permet de renforcer la motivation du patient [9, 10].

Prise en charge du patient cancéreux

En cancérologie, la durée du tabagisme compte plus que la dose. Par conséquent, il n'est jamais trop tard pour arrêter. En effet, même chez le patient cancéreux, quel que soit son état et le stade du cancer, le sevrage est bénéfique. Il diminue le risque de second cancer primitif, la mortalité prématurée, les complications péri- et postopératoires. Il majore l'efficacité des traitements anticancéreux et les chances de guérison, et diminue les effets secondaires des traitements. Il améliore la qualité de vie même en soins palliatifs. Une prise en charge doit être proposée dès le diagnostic du cancer. Si le patient refuse, une stratégie de réduction de consommation peut être proposée (cf. plus bas). Le maintien de l'abstinence peut s'avérer difficile chez ces patients, une prévention régulière de la rechute est donc nécessaire [9, 10].

Place de la réduction de consommation du tabac

Toute cigarette est nocive. Cependant chez les patients qui ne sont pas prêts à arrêter, la réduction de la consommation accompagnée d'un soutien représente une étape intermédiaire vers l'abstinence. Elle permet au fumeur un contrôle sur son comportement addictif. Les différents TNS, idéalement en combinaison, peuvent être utilisés comme substitut partiel ou total du tabac aussi longtemps que nécessaire. Concernant la cigarette électronique, les effets à long terme ne sont pas connus. Cependant, son utilisation semble moins nocive que celle de la cigarette classique. Si un fumeur refuse les TNS, la cigarette électronique peut être utilisée transitoirement dans une stratégie d'arrêt accompagné [4, 9, 10].

Prise en charge du mésusage d'alcool

Il est important de connaître l'histoire, la date du début, quand la consommation est devenue problématique, la sévérité de l'addiction à travers la consommation moyenne, les jours à forte consommation, les difficultés à contrôler la consommation, le « craving » associé, les circonstances environnementales et émotionnelles, les conséquences (travail, finances, couple, violence…), les coaddictions et comorbidités associées, les troubles du sommeil, les tentatives d'arrêt, etc., notamment à l'aide de questionnaires (par exemple AUDIT, Alcohol Use Disorder Identification Test) et des critères diagnostiques (CIM10, DSM-5) [12].

Les interventions thérapeutiques sont proposées selon la sévérité des consommations et les répercussions constatées, allant de l'intervention brève ambulatoire aux soins complexes hospitaliers. Elles visent un changement stable de la consommation avec une amélioration de la qualité de vie qui, en fonction du patient (ses objectifs, la sévérité de son addiction), va de la réduction de la consommation jusqu'à l'abstinence. Cette dernière est l'objectif le plus adapté en cas de dépendance, ou de mésusage d'alcool associé à des conséquences somatiques ou psychiatriques significatives. La découverte d'un cancer ou d'une autre pathologie liée à l'alcool s'inscrit dans cet objectif et doit faire l'objet d'une coordination des soins entre l'addictologue, le spécialiste de la pathologie concernée, et le médecin traitant. Cependant, si le patient ne souhaite pas cet objectif, la réduction de consommation mérite d'être valorisée car elle représente un moyen de réduire les dommages et une première étape pouvant conduire à l'abstinence [4, 12]. En effet, il existe une relation exponentielle entre la consommation d'alcool et le risque de mortalité. Par conséquent, toute réduction significative de la consommation moyenne d'alcool ainsi que des jours à forte consommation même sans atteindre les seuils recommandés, peut apporter un bénéfice en termes de morbidité, de mortalité et de qualité de vie. Idéalement, la consommation devrait rester en deçà de l'usage à risque, avec au maximum 3 verres par jour (21 par semaine) pour l'homme, 2 verres par jour (14 par semaine) pour la femme, et 4 verres par occasion dans les deux sexes (avec 10 g d'alcool pur par verre standard, quelle que soit la boisson). Cependant, cette consommation n'est pas non plus sans risque, la survenue de certains cancers comme ceux de l'œsophage étant favorisée par une consommation régulière inférieure à 1 verre par jour [3, 5].

Modalités thérapeutiques

Pour atteindre ces objectifs, les traitements sont adaptés aux consommations et à leurs conséquences (fig. 7.9) [12, 13]. Les interventions psychosociales sont systématiquement proposées mais avec différentes intensités. Les conseils et interventions brèves s'adressent aux mésusages les moins sévères (usage à risque, trouble lié à l'usage d'alcool de faible intensité) et peuvent être complétés en fonction des besoins par différentes approches motivationnelles, cognitivo-comportementales, corporelles, analytiques, systémiques, etc. Elles visent à maintenir le patient dans le projet de soins, à renforcer sa motivation, à le rendre acteur de sa prise en charge en développant l'autonomie, l'autocontrôle comportemental qui inclut des limites de consommation et ses mesures quotidiennes (notamment par agenda), le développement de stratégies comportementales alternatives, de stratégies de refus, l'analyse des situations à haut risque, etc.

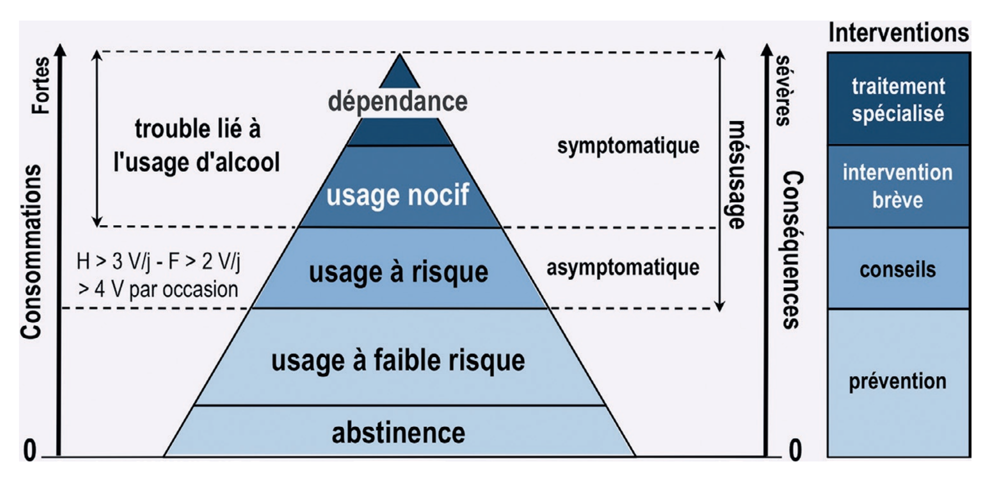


Fig. 7.9.

Pyramide des consommations d'alcool, de leurs conséquences et des interventions thérapeutiques correspondantes, adaptée de Skinner et al., 1981 [13].
H = homme ; F = femme ; V = verre ; j = jour.

Les traitements pharmacologiques sont réservés aux patients dépendants et sont systématiquement associés aux interventions psychosociales. Ils aident à atteindre les différents objectifs thérapeutiques : réduction de la consommation (nalméfène, voire baclofène en deuxième intention), prévention et traitement du syndrome de sevrage et des complications associées (benzodiazépines, thiamine et autres vitamines B), maintien de l'abstinence et prévention de la rechute (acamprosate, naltrexone, disulfirame voire baclofène), traitement des comorbidités somatiques et psychiatriques [11, 12].

Les hospitalisations s'adressent aux formes les plus sévères de mésusage pour y effectuer un sevrage, mais ces sevrages résidentiels ne concernent que 10 à 30 % des sevrages. En effet, le syndrome de sevrage est d'intensité limitée et sans complication chez 95 % des patients alcoolo-dépendants. Par conséquent, le sevrage résidentiel est réservé aux patients à risque : antécédent de syndrome de sevrage (convulsions, delirium tremens), dépendance physique sévère, polyconsommations (notamment de benzodiazépines), comorbidités somatiques ou psychiatriques sévères ou susceptibles de décompenser, contexte social (patient isolé, sans domicile fixe, pression environnementale). En dehors de ces indications, le sevrage ambulatoire est à privilégier (efficacité équivalente au sevrage résidentiel et meilleur rapport coût-efficacité), car il prend en compte l'écologie environnementale du patient, lui permettant de développer des stratégies propres à son environnement dès le début du sevrage ce qui représente un facteur de protection vis-à-vis de la rechute. Le sevrage combiné du tabac est encouragé car il réduit le taux de reprise d'alcool (cf. paragraphe spécifique).

De la même façon, les soins de suite et de réadaptation sont proposés dans les formes très sévères de mésusage, notamment en cas de dépendance sévère et souvent ancienne, de comorbidités somatiques ou psychiatriques importantes, de troubles cognitifs significatifs ou d'une situation sociale difficile [12].

Gestion de la rechute

Le suivi clinique rapproché, impliquant les différents soignants notamment sous la forme d'un travail en réseau, est essentiel car la rechute (reprise de fortes consommations) est fréquente (50 % dans les premiers mois qui suivent le sevrage). Elle est favorisée par la persistance d'un « craving » (besoin impérieux) fort, d'un déficit du contrôle comportemental et d'une vulnérabilité émotionnelle. Elle doit être systématiquement anticipée à l'aide des interventions psychosociales, en identifiant avec le patient et en lui apprenant à gérer toutes les situations qui favorisent le « craving » et les consommations, et en lui permettant de se reconstruire (forte culpabilité, travail de l'estime de soi, de la confiance en soi) et de se réinvestir dans les différentes activités de la vie [12]. La recherche d'un report de consommation (substances psychoactives dont le tabac et les psychotropes surtout benzodiazépiniques, les aliments) doit être systématique. Le sommeil est très souvent affecté chez les patients alcoolodépendants, la persistance de son altération après un sevrage favorise la rechute [14]. La reprise d'une activité physique régulière permet d'améliorer le sommeil et de renforcer l'engagement du patient dans le changement. Les marqueurs biologiques (décarboxytransferrine, gamma-glutamyl transpeptidase, volume globulaire moyen) sont utiles surtout pour le suivi. À travers leur évolution, ils représentent un élément motivationnel supplémentaire pour le patient [12].

Dans tous les cas, la prise en charge s'inscrit dans un parcours de soins avec une prise en charge globale biopsycho-

sociale. Elle doit favoriser l'alliance thérapeutique fondée sur la confiance et une écoute empathique, non confrontante, bienveillante et dénuée de jugement, qui vise à explorer et à résoudre les résistances et l'ambivalence du patient. Le choix des soins se fait en concertation avec le patient, l'adhésion aux soins permettant d'obtenir de meilleurs résultats [12].

Spontanément, l'environnement social, familial, ou professionnel peut constituer un facteur important de vulnérabilité ou de protection du patient vis-à-vis de l'alcool. Par conséquent, l'évaluation de cet environnement est un temps indispensable, et l'implication de l'entourage dans l'accompagnement représente un levier supplémentaire dans la mise en place et le maintien des nouveaux modes de fonctionnement du patient [12].

Prise en charge d'une polyconsommation

Les consommations d'alcool et de tabac sont souvent associées, 80–95 % des patients alcoolo-dépendants ont une dépendance tabagique [15]. La consommation de l'un favorise l'initiation et la poursuite de la consommation de l'autre, avec un renforcement réciproque et une corrélation positive des quantités consommées. Les patients alcoolodépendants décèdent plus de leur consommation de tabac que d'alcool (51 % *vs* 34 % sur 10 ans) [16], il est donc important d'envisager systématiquement un sevrage tabagique. Cependant ce sevrage est plus difficile (sauf arrêt ancien de l'alcool) et les rechutes plus fréquentes en cas de consommation actuelle et passée d'alcool. En revanche le sevrage tabagique ne majore pas la consommation d'alcool ni n'en favorise les rechutes, le pronostic alcoologique est identique voire meilleur. Les abstinences à long terme de l'alcool et du tabac sont même fortement liées. Les deux sevrages peuvent être séquentiels voire simultanés chez les patients motivés (sauf état dépressif), en respectant le choix du patient pour la chronologie. En cas d'échec du sevrage tabagique, il doit être réenvisagé à distance du sevrage alcoolique. Le patient indécis vis-à-vis du sevrage tabagique doit être informé et faire l'objet d'un travail motivationnel pour permettre au moins une réduction des consommations dans un premier temps [4, 9, 10, 15, 17].

Prise en charge du double diagnostic

Il existe une relation réciproque entre addictions et pathologies psychiatriques. Les addictions sont non seulement plus fréquentes et plus sévères chez les patients qui souffrent de troubles psychiatriques, mais elles en aggravent la symptomatologie et l'évolution. Par conséquent devant toute addiction, il est important de rechercher systématiquement une problématique psychiatrique et de la traiter, si possible en y associant étroitement les équipes psychiatriques. En effet, la prise en charge globale s'avère bénéfique à la fois sur le trouble addictif et psychiatrique. Par exemple, en cas de comorbidités psychiatriques (anxiété, dépression), le syndrome de sevrage tabagique est plus intense et le taux de succès du sevrage est plus faible. D'autre part, le sevrage tabagique peut déclencher un épisode dépressif ou renforcer une dépression préexistante, notamment chez les patients avec une forte dépendance. En revanche, l'alcool est anxiogène et dépressogène, et son arrêt permet souvent une amélioration rapide de l'humeur sans traitement antidépresseur [7, 9, 10, 18].

Conclusion

Les addictions sont des pathologies chroniques émaillées de rechutes qui résultent d'une triple interaction entre un produit, la vulnérabilité d'un sujet et son environnement. La prise en charge est donc globale, multidisciplinaire, personnalisée et adaptée à la sévérité des consommations et à son contexte. Elle aide le patient à modifier son comportement et à retrouver une autonomie à travers des approches pharmacologiques et psychothérapiques notamment motivationnelles. La recherche d'une polyaddiction et d'une comorbidité psychiatrique doit être systématique. À défaut d'un arrêt, une réduction de consommation permet de réduire les dommages et représente une première étape vers l'abstinence. En effet, il est toujours temps de réduire ou d'arrêter une consommation, et il est recommandé de partir des choix du patient afin d'améliorer son adhésion aux soins et in fine les résultats. Bien qu'une vulnérabilité individuelle ne soit pas synonyme de fatalité, le risque d'une rechute persiste après l'arrêt d'un produit. Par conséquent, elle doit être systématiquement anticipée, ainsi que tout report de consommation.

Références

[1] Hill C. Épidémiologie du tabagisme. Revue du praticien 2012 ; 62(325) : 327–9.
[2] Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. Eur J Public Health 2013 ; 23 : 588–93.
[3] Anderson P, Gual A, Colom J. In : INCa (trad.) Alcool et médecine générale. Recommandations cliniques pour le repérage précoce et les interventions brèves. 2008. p. 141, Paris.

[4] Reynaud M. Les dommages liés aux addictions et les stratégies validées pour réduire ces dommages. In : Contribution des experts, 2013. p. 258.
[5] Dematteis M, Perney P. Complications somatiques de l'alcool. Alcoologie, Addictologie 2014 ; 36 : 189–206.
[6] Narwani V, Harries M. Treatment modality : a predictor of continued tobacco use after treatment in patients with laryngeal cancer. J Laryngol Otol 2014 ; 128 : 153–8.
[7] Reynaud M. Traité d'Addictologie. In : France : Flammarion Médecine-Sciences ; 2006. p. 800.
[8] Prochaska JO, DiClemente CC. Towards a comprehensive, transtheoretical model of change : states of change and addictive behaviors. In : Miller WR, Heather N, editors. Applied clinical psychology. 2nd ed. New York : Plenum Press ; 1998. p. 3–24, Treating addictive behaviors.
[9] Haute Autorité de Santé (HAS). Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. In : Méthode Recommandations pour la pratique clinique, Octobre 2013. p. 562.
[10] Haute Autorité de Santé (HAS). Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. In : Méthode Recommandations pour la pratique clinique. Octobre 2014. p. 62, Mise à jour.
[11] Dematteis M, Mallaret M. Les thérapies médicamenteuses. In : Benyamina A, editor. Addictions et comorbidités psychiatriques. France : Rapport du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française ; 2014. p. 331–53, coordinateur.
[12] Société Française d'Alcoologie (SFA). Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement. Paris : Recommandation de Bonne Pratique ; 9 février 2015. http : //www.sfalcoologie.asso.fr/download/RBP2015-SFA-Mesusage.pdf.
[13] Skinner HA, Holt S, Israel Y. Early identification of alcohol abuse : 1. Critical issues and psychosocial indicators for a composite index. Can Med Assoc J 1981 ; 124 : 1141–52.
[14] Dematteis M, Pennel L, Mallaret M. Alcool et Démence. In : Benyamina A, Reynaud M, Aubin HJ, editors. Alcool et troubles mentaux : de la compréhension à la prise en charge du double diagnostic. France : Elsevier Masson ; 2013. p. 164–79.
[15] Société Française d'Alcoologie (SFA). Sevrage alcoolique chez un patient fumeur de tabac. Référentiel de bonnes pratiques cliniques. Évaluation des pratiques professionnelles en alcoologie. Paris : SFA ; 19 décembre 2006.
[16] Hurt RD, Offord KP, Croghan IT, Gomez-Dahl L, Kottke TE, Morse RM, et al. Mortality following inpatient addictions treatment. Role of tobacco use in a community-based cohort. JAMA 1996 ; 275 : 1097–103.
[17] Hughes JR1, Kalman D. Do smokers with alcohol problems have more difficulty quitting ? Drug Alcohol Depend 2006 ; 82 : 91–102.
[18] Pettinati HM, O'Brien CP, Dundon WD. Current status of co-occurring mood and substance use disorders : a new therapeutic target. Am J Psychiatry 2013 ; 170 : 23–30.

Chapitre 8

Recommandations pour la pratique clinique

PLAN DU CHAPITRE

Organisation du parcours initial de soins en cancérologie des VADS



La Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie
et de Chirurgie de la Face et du Cou

Comité d'organisation

Pr BABIN Emmanuel, ORL, Caen
Pr LACAU ST GUILY Jean, ORL, Paris
Pr COULOIGNER Vincent, Dr TRONCHE Sophie, Société Française d'ORL & CFC

Groupe de travail

Présidents :
Pr BABIN Emmanuel, ORL, Caen
Pr LACAU ST GUILY Jean, ORL, Paris

Pr BAUJAT Bertrand, ORL, Paris
Pr BENSADOUN René Jean, Oncologue radiothérapeute, Nice
Dr BOZEC Alexandre, Praticien ORL, Nice
Pr CHEVALIER Dominique, ORL, Lille
Dr CHOUSSY Olivier, ORL, Rouen
Dr CUNY Florence, ORL, Caen
Dr DENEUVE Sophie, ORL, Praticien Spécialiste des CLCC, Lyon
Dr FAKHRY Nicolas, ORL, Marseille
Pr GUIGAY Joël, oncologue médical, Nice
Pr MAKEIEFF Marc, ORL, Reims
Dr MEROL Jean-Claude, ORL, Reims
Dr MOUAWAD Francois, ORL, Lille
Dr PAVILLET Julien, oncologue médical, Grenoble
Mme REBIERE Christine, assistante de service sociale, Caen
Pr RIGHINI Christian, ORL, Grenoble
Mme SOSTRAS Marie-Christine, assistante de service sociale, Paris
Mme TOURNAILLE Marianne, assistante de service sociale, Caen
Pr VERGEZ Sébastien ORL, Toulouse

Groupe de relecture

Pr AUBRY Karine, ORL, Limoges
Dr BLANCHARD David, ORL, Caen
Dr COURTAY de GAULLE Annick, Chargée de mission à la Ligue contre le cancer
Dr DAUCHY Sarah, Psychiatre, Villejuif
Dr HEITZMAN Patrick, ORL, Tours
Dr JULIERON Morbize, ORL, Lille
Dr LEFEVRE Gautier, oncologue médical, Lille
Pr MALARD Olivier, ORL, Nantes
Dr MOISY Nancy, ORL, Forcilles
Pr REYT Émile, ORL, Grenoble
Dr URWALD Olivier, Spécialiste en médecine générale, Reims

Méthodologie

Les recommandations proposées ont été classées en grade A, B ou C selon un niveau de preuve scientifique décroissant, en accord avec le guide d'analyse de la littérature et de gradation des recommandations, publié par l'ANAES (janvier 2000).

Correspondance entre l'évaluation de la littérature et le grade des recommandations
(grille adaptée score de Sackett)

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Force des recommandations
TEXTE : Argumentaire	Recommandation
Niveau 1	
Essais comparatifs randomisés de forte puissance	**Grade A**
Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
Analyse de décision basée sur des études bien menées	Preuve scientifique établie
Niveau 2	
Essais comparatifs randomisés de faible puissance	**Grade B**
Études comparatives non randomisées bien menées	
Études de cohortes	Présomption scientifique
Niveau 3	
Études cas-témoins	
Essais comparatifs avec série historique	**Grade C**
Niveau 4	
Études comparatives comportant des biais importants	Faible niveau de preuve scientifique
Études rétrospectives	
Séries de cas	
Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	
Toute autre publication (cas report, avis d'expert, etc.)	
Aucune publication	**Accord professionnel***

* En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondront à un accord professionnel.

Cette classification a pour but d'expliciter les bases des recommandations. L'absence de niveau de preuve doit inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible.

Cependant, l'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations élaborées ne sont pas pertinentes et utiles (exemple de l'efficacité de la mastectomie dans le cancer du sein, des antibiotiques dans l'angine, etc.).

D'après le *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations* ANAES, janvier 2000.

Problématique du délai

Introduction

Le délai de prise en charge des patients atteints de cancers est actuellement une préoccupation des autorités sanitaires et la réduction des inégalités dans cette prise en charge est une priorité du Plan Cancer [1] (accord professionnel). Dans la littérature, il est décrit deux délais, le délai dit « patient » et le délai dit « professionnel » [2] (niveau de preuve 4). Le délai patient est le temps entre l'apparition d'un symptôme et la première consultation médicale. Le délai professionnel débute au moment où le patient voit un médecin pour la première fois (qu'il soit spécialiste ou généraliste), mais cette définition varie en fonction des publications et certaines ne considèrent le délai professionnel qu'à partir du moment où le patient est pris en charge dans un centre spécialisé jusqu'à la mise en route du traitement [2] (niveau de preuve 4). Ces éléments de retard de la prise en charge peuvent intervenir à toutes les étapes, particulièrement avant la première consultation, et constituent un problème en cancérologie des VADS.

Délai « patient » et temps « d'adressage »

Une analyse de 18 études de patients atteints de cancers de la cavité buccale, a montré que le temps patient constituait le facteur principal de perte de temps, avec un délai moyen allant de 3,5 à 5,4 mois. À cela s'ajoutait le délai « professionnel » [2–4] (niveau de preuve 4). Le temps « d'adressage », c'est-à-dire l'intervalle entre le moment où le patient est vu par un professionnel de santé suspectant un cancer et celui où il est adressé à un référent spécialisé en cancérologie, peut être amélioré à plusieurs niveaux avec :

- la sensibilisation des médecins généralistes et chirurgiens-dentistes (ou tout autre professionnel de santé) au dépistage des lésions cancéreuses des VADS ;
- l'information sur les centres prenant en charge ce type de pathologies ;
- la facilitation dans les centres (téléphone, secrétariat) de la prise de rendez-vous avec les spécialistes adéquats.

Le Royaume-Uni avait édité, en 1997, la règle dite « des 2 semaines » visant à ce que tout patient présentant un symptôme ou une lésion suspecte des VADS soit vu dans les 2 semaines suivantes (délai maximum) par un centre de référence en cancérologie. La publication d'une liste de symptômes et signes cliniques devant faire adresser le patient à un centre spécialisé était envoyée aux médecins généralistes. En pratique, les résultats sont décevants. Les études ont retrouvé un faible taux de cancers (entre 5 et 10 %) parmi les patients adressés via le circuit rapide avec pour conséquence un nombre important de consultations inutiles. Il a de plus été montré que ce système ne permettait pas de dépister plus de cancers à un stade précoce [5, 7] (niveau de preuve 4), [6] (niveau de preuve 2).

De la même façon, la méthode de consultation accélérée réalisée au Danemark dite « fast-track » permet de cibler, auprès des médecins généralistes, les symptômes ORL principaux nécessitant une orientation rapide vers un centre prenant en charge les tumeurs malignes de la tête et du cou (douleurs, dysphagie, dysphonie, dyspnée ou tuméfaction cervicale, otalgie reflexe, odynophagie). La particularité du système de santé au Danemark rend obligatoire une consultation rapide, d'un patient présentant des symptômes ORL, auprès d'un spécialiste en ville ou auprès d'un département hospitalier (sous 48 heures) [8] (niveau de preuve 4).

L'amélioration des délais patients et d'adressage nécessiterait une meilleure information des patients et une amélioration de la formation au dépistage des professionnels de santé (chirurgiens-dentistes, médecins généralistes, addictologues), ainsi qu'une facilitation de l'accès aux centres spécialisés [1] (accord professionnel).

Délais de prise en charge et bilan et mise en route du traitement

Il s'agit en fait du délai nécessaire à la mise en route du traitement, à partir du moment où le patient est pris en charge en centre spécialisé. Ce délai, qui doit être le plus court possible pour ne pas retarder la mise en œuvre du traitement, est divisé en 2 périodes le délai nécessaire à la réalisation du bilan et à la discussion du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), ainsi que le temps de mise en route du traitement (chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie). Tout retard au bilan et au traitement mène à des tumeurs avancées et à une aggravation du pronostic [9] (niveau de preuve 2), [10] (niveau de preuve 3). Chaque semaine de délai supplémentaire avant la mise en route d'une radiothérapie diminue de 1 % le contrôle tumoral [11] (niveau de preuve 4). Le temps de doublement du volume tumoral varie de 87 [14] (niveau de preuve 2) à 96 jours [13] (niveau de preuve 4), avec une diminution du contrôle tumoral de 10 % par mois de délai supplémentaire avant traitement [12] (niveau de preuve 4). Waaijer et al. ont comparé les tomodensitométries lors du bilan à ceux du repérage lors de la préparation à la radiothérapie de 13 patients, avec un délai moyen entre ces 2 imageries de 56 jours. Il en résultait une augmentation moyenne du volume tumoral de 70 %. Chen et al. ont montré dans une méta-analyse avec 8 études concernant des cancers de la tête et du cou une augmentation du risque relatif de récidive locale après radiothérapie de 1,15 par mois de délai entre le diagnostic et la mise en route du traitement [15] (niveau de preuve 3). Pour Huang et al., ce risque relatif de récidive locale égale 1,17 en cas de délai supérieur à un mois pour le début du traitement par radiothérapie [17] (niveau de preuve 3).

Si Schlienger nuance ces données comme d'autres [18–20] (niveau de preuve 4), il recommande toutefois de ne pas dépasser 2 semaines pour la réalisation du bilan [16] (niveau de preuve 4). Les études de la littérature montrent un impact négatif de l'allongement du délai de traitement sur le contrôle local et la survie [9] (niveau de preuve 2) [10] (niveau de preuve 3).

Des organisations nationales de différents pays dans le monde et en Europe et des sociétés savantes ont émis des objectifs de délai pour le début du traitement des cancers des VADS. Au Canada, le délai entre bilan et début de la radiothérapie devrait être inférieur à 2 semaines, au Danemark le délai entre suspicion du cancer et début du

traitement devrait se situer entre 24 et 28 jours, en Hollande ce même délai devrait être de 30 jours, au Royaume-Uni de 28 jours [8, 21–23]. En France, l'INCa considère que le délai professionnel avant mise en route du traitement devrait être idéalement de 4 semaines maximum [24] (accord professionnel). Ces délais restent difficiles à respecter en raison de la multiplication des examens d'imagerie lors du bilan, de la présence de comorbidités chez les patients et de la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire avant le traitement [25] (niveau de preuve 4).

Recommandation 1
L'objectif est de faciliter la première consultation dans le centre qui prendra en charge le patient (Accord professionnel).

Recommandation 2
Le bilan doit être organisé le plus rapidement possible de façon à pouvoir initier le traitement au plus tôt.
Il est recommandé de limiter le délai entre la première consultation par l'équipe qui va prendre en charge le patient et le recueil des éléments nécessaires à la prise de décision incluant la RCP et à l'organisation thérapeutique. Ce délai doit être idéalement de 2 semaines et ne devrait pas dépasser 4 semaines (grade B).

Contenu de la première consultation

Examen clinique locorégional

L'examen clinique des VADS est la première étape du bilan tumoral [26] (niveau de preuve 4).

Bilan et programmation

Ce premier contact est informatif avec explication des différents examens endoscopiques, d'imagerie et de biologie d'évaluation nécessaires. Il sera expliqué au patient la nécessité de réaliser des biopsies afin d'obtenir un diagnostic de certitude. Le bilan initial doit suivre les recommandations de la SFORL sur le bilan pré-thérapeutique des cancers des VADS. Afin d'éviter les répétitions d'examens et des délais supplémentaires, les modalités de réalisation des examens complémentaires respecteront les critères de bonne pratique de la Société Francophone d'Imagerie Tête et Cou [27–29] (accord professionnel).

La programmation de ce bilan doit être organisée en tenant compte des contraintes de chaque centre pour optimiser la réalisation de ces examens [30] (accord professionnel).

Anticipation des prises en charges

Cette première consultation doit permettre d'introduire précocement les soins de support [26] (accord professionnel) et solliciter l'avis d'un oncogériatre si l'âge et l'état général du patient l'exigent. L'état général du patient est mesuré par l'indice de Karnofsky et le Performance Status de l'OMS, le poids actuel et le poids de forme, l'amaigrissement et le pourcentage de perte par rapport au poids de forme et enfin la mesure de l'IMC. Les ingestas sont notés [31] (niveau de preuve 4). L'évaluation de la douleur est réalisée par une EVA ou une EN. Une consultation auprès d'un chirurgien-dentiste sera proposée pour réaliser un bilan dentaire avec réalisation d'un panoramique dentaire, si un traitement par radio- ou chimiothérapie est envisagé [26] (niveau de preuve 4). Ce premier échange permet de préciser les facteurs de risque des cancers des VADS (tabac, alcool, cannabis) et envisager le sevrage des addictions par des consultations spécialisées en tabacologie et/ou en alcoologie. Le statut professionnel avec la recherche de facteurs d'exposition professionnelle permet d'orienter le patient vers la médecine du travail pour l'adaptation du poste de travail. L'environnement social du patient doit être évalué au cours de cette première rencontre (afin d'améliorer la compliance aux traitements et la qualité de vie post thérapeutique). Il existe des scores qui aident à la détection des patients en difficulté sociale (EPICES). Cette consultation permet d'apprécier l'état psychologique du patient et de le quantifier (possibilité de recourir à des échelles spécifiques HAD (Hospital Anxiety and Depression scale échelle d'évaluation psychologique) ou MINI (échelle psychiatrique) [32, 33] (niveau de preuve 1), [34] (niveau de preuve 2) voire de proposer une consultation dédiée. L'orientation précoce vers un assistant de service social est à envisager.

Recommandation 3
Il est recommandé que la première consultation du spécialiste permette de programmer le bilan diagnostique (biopsie et bilan d'extension) et d'anticiper l'ensemble des éléments nécessaire à la prise en charge du patient (état dentaire dénutrition, comorbidités, état psychologique, situation sociale…) (Grade B).

Prise en charge diagnostique initiale

Introduction

L'objectif numéro 2 du plan cancer 2014-2019 vise à garantir, en France, la qualité et la sécurité des prises en charge [35] (accord professionnel). Les points importants sont :

- l'articulation entre les différentes étapes du parcours de soins;
- une coordination et des échanges d'information accrus entre professionnels de santé;
- le renforcement du rôle du généraliste;
- la réduction des délais de prise en charge, pour éviter toute perte de chance.

Aspects organisationnels

L'action 2.22 du plan cancer vise à « Mettre à disposition des professionnels de premier recours des outils de bonnes pratiques pour l'organisation des parcours de soins en ambulatoire » [35] (Accord professionnel).

La chirurgie ambulatoire doit se développer. La raison est essentiellement économique. La priorité reste cependant de tout mettre en œuvre pour effectuer un diagnostic et une prise en charge rapide du patient, incluant le bilan d'extension (imagerie notamment), l'endoscopie avec biopsies et le bilan général (cardiaque, nutritionnel, comorbidités) dans le cadre du bilan pré-thérapeutique (avant chirurgie ou avant radiothérapie/chimiothérapie). Ce bilan pourra être effectué en hospitalisation ambulatoire ou conventionnelle en fonction de critères liés au patient, à son lieu de domicile (distance par rapport au centre de référence) et à la rapidité du bilan.

Processus de décision thérapeutique

Introduction

Un processus de décision thérapeutique comprend l'ensemble des étapes qui à partir de la découverte d'une tumeur aboutit à un projet cohérent, proposé par une équipe médicale et paramédicale, à un patient et son entourage qui doivent être adhérents au projet. La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), institutionnalisée par le décret ministériel du 22 février 2005 [36] (Circulaire ministérielle) permet de synthétiser le dossier du patient et de proposer une attitude thérapeutique. Un minimum de 3 praticiens de spécialités différentes est requis par la circulaire mais d'autres spécialistes sont en réalité souvent souhaitables. La RCP est un outil d'aide à la décision thérapeutique.

La RCP en télémédecine est une alternative qui permet de limiter les coûts et les pertes de temps [37] (niveau de preuve 4).

Recommandation 4
Le bilan initial peut être fait en hospitalisation ambulatoire ou conventionnelle en fonction des possibilités techniques, du type de patient et du respect des délais recommandés de prise en charge (Accord professionnel).

Recommandation 5
Il est recommandé de disposer d'un temps suffisant de préparation, de discussion et de synthèse des dossiers présentés en RCP (Accord professionnel).

Modalités pratiques de fonctionnement d'une RCP

Les éléments requis pour une RCP sont [38] (recommandation HAS) :

- élaboration d'une charte en précisant l'organisation et le fonctionnement;
- rédaction d'un compte rendu de chaque réunion avec liste de présence des participants;
- une périodicité fixée au préalable, au minimum deux fois par mois [39] (Recommandation INCa).

Tous les participants de cette réunion doivent avoir une connaissance particulière des cancers des VADS (pour les oncologues radiothérapeutes et médicaux en particulier) et de la cancérologie générale (pour les spécialistes d'organe) [40] (Recommandation européenne). La présence

d'un spécialiste d'organe est souhaitable [41, 42] (niveau de preuve 3).

Chaque dossier examiné est proposé par un praticien. Il faut privilégier la présence du praticien amené à traiter ou à coordonner la démarche thérapeutique.

Tous les dossiers de patients présentant un nouveau cancer primitif ou une récidive doivent être présentés, soit pour discussion soit pour validation du traitement [40] (Recommandation européenne). À chaque étape clé du traitement du patient, un passage en RCP est souhaitable. La possibilité d'inclusion dans un essai thérapeutique est également précisée (intérêt de la présence d'un attaché/technicien de recherche clinique).

Éléments nécessaires à la prise de décision

Avant la réunion, une fiche standardisée de données médicales est remplie par le médecin qui inscrit le dossier en RCP [39] (Recommandation HAS-INCa). Un temps nécessaire et suffisant doit être dédié à la RCP temps de préparation des dossiers avant la réunion, temps de discussion de chaque dossier pendant la réunion. Ce temps doit être intégré au temps de travail médical [43] (niveau de preuve 4).

Le projet médical proposé doit prendre en considération de manière obligatoire les éléments suivants :

- l'extension locale et régionale ;
- l'analyse anatomopathologique non considérés par le TNM ;
- le dossier d'imagerie du patient une visualisation des examens permet la discussion: extension locale cervicale, métastase, suspicion de second cancer… ;
- l'état général du patient, âge et comorbidités… ;
- le médecin traitant connait particulièrement le patient, son avis peut être rapporté par un membre de la RCP ;
- les données épidémiologiques et sociales du patient vie personnelle, familiales, soutiens, proches ;
- l'intérêt de la présence ou non du patient lors de la RCP reste sujet à discussion [44, 45] (niveau de preuve 4).

Avis de la RCP

Après examens des différents éléments :

- soit les éléments du dossier sont suffisants pour envisager une décision thérapeutique. Une discussion peut aboutir à un avis de la RCP ;
- soit il est nécessaire d'effectuer des examens ou consultations complémentaires. Le dossier est donc renvoyé à une séance ultérieure pour nouvelle considération. Après discussion libre où tout participant intervient pour donner un avis sur le dossier, un accord entre les participants doit émerger [46] (niveau de preuve 4). L'avis de la RCP comporte la date, la proposition thérapeutique ainsi que les noms et qualifications des participants [38] (Recommandation HAS) et doit être placé dans le dossier [47] (Recommandation - cahier des charges du dossier communicant de cancérologie HAS-INCa). La proposition thérapeutique se base sur le référentiel utilisé par la RCP.

Il faut dès la proposition de RCP envisager sa mise en pratique : renvoi à des consultations spécialisées de cancérologie, radiologie, chirurgie, cellules de soutien et soins de support (kinésithérapie, nutrition, douleur, psychologie, assistance sociale). Cette attitude permet de considérer la maladie globalement et de ne pas majorer l'angoisse ressentie par le patient et ses proches qui souvent se heurtent à des problèmes pratiques.

Si le traitement effectivement délivré diffère de la proposition de la RCP, les raisons doivent être argumentées par écrits dans le dossier du patient, par son praticien référent [38] (recommandation HAS).

RCP de recours

La discussion pluridisciplinaire a pour objectif de proposer au patient le traitement le plus adapté possible [40] (niveau de preuve 4). Cette organisation est particulièrement intéressante pour la prise en charge des tumeurs rares. Répondant aux exigences de l'INCa concernant l'organisation en centre experts [48] (rapport de l'INCa), une RCP de recours nationale bimensuelle a été organisée pour les décisions thérapeutiques complexes portant sur les tumeurs rares des VADS (REFCOR) [49, 50] (niveau de preuve 4).

Deuxième avis

Le patient peut également souhaiter d'autres avis sur son traitement ; cette démarche doit être facilitée en confiant au patient l'ensemble des éléments utiles de son dossier.

Recommandation 6
Il est recommandé qu'un spécialiste d'organe (ORL chirurgien cervico-facial ou chirurgien maxillo-facial) soit présent à toutes les RCP concernant les cancers des VADS (Accord professionnel).
Il est recommandé que tous les participants à une RCP aient une expertise en cancérologie des VADS (Accord professionnel).
Il est recommandé lorsque l'avis de la RCP n'est pas suivi par le médecin référent qu'il justifie sa décision (Accord professionnel).
Il est recommandé de disposer d'un temps suffisant de préparation, de discussion et de synthèse des dossiers présentés en RCP (Accord professionnel).

Dispositif d'annonce

Introduction

Après que le diagnostic de cancer a été annoncé au patient (consultation d'annonce), le dispositif d'annonce est un ensemble de consultations permettant d'expliquer au patient et de mettre en place les modalités de la prise en charge.

Cadre réglementaire

Le cadre réglementaire du dispositif d'annonce est la mesure 40 du Plan cancer [51].

La mise en œuvre de cette mesure impose des conditions spécifiques de consultations au sein des établissements agréés [52] en cancérologie.

Cela impose des consultations différentes, souvent plus longues, où les reformulations sont importantes. C'est une source d'amélioration de la qualité de la prise en charge.

Constituants du dispositif d'annonce

Les éléments du dispositif d'annonce comprennent 4 points interdépendants un temps médical, un temps paramédical, un accès aux soins de support et un renforcement de la communication avec la médecine de ville.

Le temps médical débute par un résultat histo-pathologique.

Le patient est soit revu directement en RCP, soit suite à la RCP par son médecin spécialiste référent.

Avec l'avis de la RCP, la discussion entre le praticien et le patient permettra le choix final du traitement après la présentation des différentes options thérapeutiques possibles, quand elles existent, et qu'elles se différencient par leur réalisation pratique et leurs effets secondaires.

Le programme personnalisé de soins (PPS) [53] est un document qui énonce la proposition thérapeutique acceptée par le patient, les noms et coordonnées des différents intervenants, le planning des actes thérapeutiques prévus.

C'est lors de ce temps médical que doivent être proposées les différentes interventions paramédicales, en premier lieu celle de l'IDE d'annonce.

C'est une consultation spécifique réalisée par un membre formé (IDE de consultation ou d'hospitalisation d'ORL, IDE d'annonce de la structure).

Il est souhaitable de laisser un délai entre les consultations médicales et paramédicales.

C'est dans le cadre de ce dispositif d'annonce que se mettent en place les soins de support :

- consultations de la douleur ;
- support nutritionnel (diététicienne, IDE de nutrition) ;
- système de soutien social (détection de la fragilité sociale [54], assistante sociale) ;
- équipes d'orthophonie ;
- systèmes d'hospitalisation à domicile et d'aide à domicile ;
- consultations d'addictologie (alcool, tabac) et d'aide psychologique ;
- structures de soins palliatifs, de gériatrie, avec équipes mobiles quand elles existent.

La coordination de toutes ces actions permet la construction d'un calendrier. Seront ainsi programmées les hospitalisations nécessaires.

La sortie du patient après son hospitalisation sera au mieux anticipée à ce moment (contact avec les praticiens de ville, anticipation de la résolution d'un problème social, nécessité d'un séjour en SSR, aménagement de la sortie au domicile avec mise en place d'une organisation via une HAD, un prestataire ou un réseau).

Le pivot des liens avec la médecine de ville est représenté par le secrétariat. C'est lui qui sert d'interface avec le patient

et la médecine de ville. Il n'existe pas de texte spécifique quant à son organisation. Certains services d'oncologie bénéficient en tant que site pilote d'un poste d'infirmière coordinatrice en cancérologie. Elle est la personne ressource bien connue du patient. Elle a des compétences en cancérologie ce qui lui permet en cas de problème de diriger le patient dans les meilleurs délais vers le professionnel de santé le plus à même de le résoudre et de communiquer avec le médecin référent au moment le plus opportun, sans qu'il soit sollicité lui-même par le patient.

Recommandation 7
Le dispositif d'annonce doit être organisé au sein des établissements autorisés en cancérologie et proposé à tous les patients.
L'IDE d'annonce doit avoir une expérience dans le domaine de la cancérologie des VADS.
L'accès aux soins de support doit être envisagé dans le même temps (Accord professionnel).

Organisation des soins : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie

Chirurgie des VADS

Introduction

La chirurgie carcinologique des VADS répond à des règles organisationnelles strictes. Le plan cancer a défini par le décret du 29 mars 2007 un seuil de 20 cancers des VADS par an par centre pour conserver l'autorisation de traiter ces cancers. En effet, l'impact favorable du niveau d'activité sur l'efficacité de la prise en charge des cancers des VADS a été démontré dans de nombreuses études [55] (niveau 2, *étude de cohorte*). En effet, à partir de l'analyse de la prise en charge chirurgicale de 1 482 patients atteints de cancers oropharyngés dans 36 établissements de l'état du Maryland (États-Unis), une corrélation négative significative a été constatée en termes de durée d'hospitalisation et de coûts liés à la chirurgie. Le volume d'activité était associé à des hospitalisations plus courtes et des coûts moindres. On peut penser que ces bons résultats ne se limitent pas aux compétences de chirurgiens entraînés mais bien de l'expérience de toute une équipe médicale et paramédicale hyperspécialisée.

Les spécificités de la prise en charge postopératoire des patients opérés des VADS justifient pleinement leur hospitalisation dans un service chirurgical spécialisé, ORL ou maxillo-facial, à forte orientation cancérologique. En dehors des endoscopies diagnostiques et de certains gestes endoscopiques qui peuvent relever d'un parcours de chirurgie ambulatoire, le patient sera pris en charge en hospitalisation classique.

Spécificité de l'équipe soignante

La chirurgie du carrefour aéro-digestif doit pouvoir s'appuyer sur une équipe paramédicale, intégrant plusieurs métiers, permettant d'assurer une surveillance optimale dans les domaines spécifiques des pansements, des trachéotomies et de l'état respiratoire, des alimentations entérales et des reprises d'alimentation orale, de l'état général, cutané et dans la prise en charge globale de ces patients chez lesquels les comorbidités sont fréquentes.

L'équipe infirmière

L'équipe infirmière d'un service de chirurgie est formée à la préparation et la surveillance des opérés, de leurs drains, sondes et pansements. Cependant, la chirurgie cervico-faciale oncologique implique en plus des compétences infirmières spécifiques la gestion d'une trachéotomie nécessite que l'équipe soignante soit formée à l'aspiration trachéale, à la surveillance de la ventilation, à la détection des décanulations accidentelles et à la recanulation [56] (niveau 4). Ces compétences sont rarement présentes dans un contexte médical moins spécialisé [57] (niveau 4). Certains articles recommandent la présence d'infirmières référentes pour la gestion des trachéotomies [58] (niveau 4). À la phase de décanulation programmée, les infirmières jouent un rôle majeur dans la surveillance de l'état respiratoire et de la tolérance de la décanulation. Elles doivent être entraînées à remettre en place une canule de trachéotomie si nécessaire.

La chirurgie oncologique des VADS comporte régulièrement une alimentation entérale avec sonde nasogastrique voire gastrostomie. La mise en place des sondes nasogastriques, le contrôle de leur positionnement au

quotidien, leur amarrage ainsi que les soins de pansement de gastrostomie doivent être pleinement maîtrisés. La surveillance générale de l'état nutritionnel et du poids ainsi que de la tolérance digestive de l'alimentation entérale (diarrhées) est un rôle important de l'équipe soignante ; après la reprise d'une alimentation orale, la qualité de la prise alimentaire, le suivi des ingestats, du poids, de la courbe de température, de l'existence de fausses routes reposent largement sur l'équipe paramédicale. Les problématiques liées à l'alimentation et à la dénutrition impliquent l'ensemble de l'équipe soignante en lien avec les professionnels de la diététique et l'équipe médicale [59] (niveau 2).

La chirurgie reconstructrice implique une formation très spécifique du personnel soignant sur la surveillance des lambeaux, tant sur le plan local (coloration, mini-doppler sur le pédicule marqué par un repère) que général (surveillance de la tension, de l'hémoglobine). Les infirmiers doivent avoir parfaitement intégré le principe d'une reconstruction microchirurgicale afin d'éviter des manœuvres délétères (pansement compressif...).

Des spécificités existent dans les pansements en chirurgie oncologique cervico-faciale soins de prothèses phonatoires de patients laryngectomisés, détection précoce de complications locales ou autres (fistules, infections, complications médicales en lien avec le sevrage ou les comorbidités... cf. infra).

L'équipe infirmière, en plus de son rôle technique, doit jouer un rôle à la fois pour les problématiques de support (addiction, nutrition, aspects sociaux, psychologiques etc), pour l'éducation thérapeutique et pour compléter le travail d'annonce et d'information initié par l'infirmière d'annonce en consultation. Certains patients atteints de carcinome des VADS portent les séquelles d'une importantes intoxication éthylo-tabagique, ainsi qu'un isolement social, ce qui complique souvent cette éducation.

L'équipe aide-soignante

En première ligne au lit du malade, l'aide-soignant(e) doit bien avoir acquis la notion des difficultés de déglutition et de prise alimentaire liées à la chirurgie du carrefour aérodigestif, donc de l'importance de la texture de l'alimentation dans les suites de la chirurgie des VADS. La réalimentation progressive du patient répond à des exigences dont l'aide-soignant(e), qui distribue les repas doit être bien conscient afin d'éviter les erreurs de plateaux susceptibles d'avoir des conséquences sérieuses. Il doit pouvoir également être une aide à la surveillance des ingestas effectifs et contribuer à l'évaluation de l'efficacité de la reprise alimentaire. L'aide à la toilette est régulière en postopératoire immédiat. La mobilisation du patient doit s'effectuer en connaissance de la fragilité de certains lambeaux et de la dangerosité d'une décanulation accidentelle.

En termes de soins, la communication avec les opérés étant souvent difficile du fait d'une trachéotomie ou de difficultés d'élocution, il est important pour le patient d'être aidé par une personne patiente et ayant une réelle expérience des suites des chirurgies effectuées.

Au sein de notre patientèle, on peut retrouver des patients très âgés, des patients aux facultés limitées voire des patients opposants, et une adaptation de l'équipe aide-soignante est nécessaire.

L'équipe orthophonique

Personnage clé de la réadaptation postopératoire, l'orthophoniste spécialisé(e) dans la réalimentation et le réapprentissage de la phonation doit être disponible dans le service pour accompagner le patient dans sa réalimentation et la remise en place de la déglutition, particulièrement après une chirurgie partielle du larynx ou une chirurgie lourde de l'oropharynx. Dans la continuité de l'information formulée en pré-thérapeutique, la rééducation démarre pendant l'hospitalisation.

La communication entre l'orthophoniste et le chirurgien est indispensable pour orienter la prise en charge. Éventuellement guidé par l'évaluation radiologique et/ou fibroscopique des essais alimentaires, le patient progresse quotidiennement dans sa rééducation postopératoire. Chez les patients laryngectomisés (chirurgie partielle ou totale), une part importante de la rééducation concerne la reprise de la phonation.

Secondairement, après la sortie, un suivi orthophonique plus prolongé sera bien souvent nécessaire pour l'utilisation d'une prothèse phonatoire, l'apprentissage de la voix œsophagienne ou trachéo-œsophagienne, la rééducation de la voix ou de la déglutition. Il est fondamental que la prise de contact se fasse dans le service, en postopératoire immédiat, afin que l'orthophoniste puisse accompagner le patient précocement.

L'équipe de kinésithérapie

Le rôle de la kinésithérapie est majeur dans les suites opératoires en carcinologie des VADS le patient trachéotomisé a une toux moins efficace du fait de l'absence d'hyperpression habituellement déclenchée à la toux par la fermeture initiale du plan glottique. Les patients sont fréquemment porteurs d'une bronchite chronique post tabagique, majorée par le sevrage forcé en postopératoire. La kinésithérapie respiratoire est donc nécessaire pour tenter de prévenir les pneumopathies, qui restent une complication fréquente et coûteuse de cette chirurgie [60] (niveau 2). Le kinésithérapeute a également un rôle dans la décision de décanulation, en favorisant le drainage bronchique. Le débit inspiratoire de pointe permet d'évaluer l'évolution de l'œdème laryngé postopératoire et semble constituer un outil prometteur; ainsi l'amélioration de ce débit au-dessus de 50 L/min permet de décanuler le patient en sécurité [61] (niveau 4).

De plus, des sacrifices nerveux, musculaires sont parfois imposés lors de la résection oncologique et une rééducation faciale, une mobilisation précoce de la ceinture cervico-scapulaire peuvent être démarrées lors de l'hospitalisation [62, 63] (niveau 4). Enfin, et de façon moins spécifique, le kinésithérapeute a un rôle fondamental dans la mobilisation précoce des patients opérés, particulièrement dans un contexte de chirurgie reconstructrice avec prélèvement de fibula, afin d'éviter les complications thromboemboliques [64] (niveau 2), même si celles-ci sont peu fréquentes [65] (niveau 2). Des soins spécifiques à la personne âgée sont aussi à associer à nos prises en charge car de nombreux patients du troisième voire du quatrième âge peuvent faire l'objet de chirurgies lourdes des VADS.

L'équipe diététicienne

La renutrition est un facteur majeur de lutte contre les complications postopératoires [59] (niveau 2). Les patients atteints de cancers des VADS sont fréquemment dénutris. La gestion de l'alimentation entérale, parfois émaillée de troubles du transit, puis le choix des menus lors de la reprise de l'alimentation orale font appel aux compétences des diététiciens, afin de limiter la perte pondérale souvent déjà bien entamée des patients. La stricte surveillance des apports caloriques au moment de la réalimentation orale permet de définir précisément le moment de l'ablation de la sonde un anabolisme est requis pour optimiser les processus cicatriciels.

L'équipe psychologue

L'annonce du diagnostic du cancer et de son traitement suivie de la chirurgie pouvant porter atteinte à l'image corporelle du patient justifie le possible accès à un psychologue au sein de l'hospitalisation. En effet, en postopératoire d'une chirurgie mutilante, le moral des patients est logiquement affecté. Les patients, souvent alcoolo-tabagiques, sont souvent en situation précaire et souffrent fréquemment de dépression [66] (niveau 4). Le rôle d'un soutien psychologique lors de l'hospitalisation, puis après elle, est donc fondamental.

L'assistant de service social

Les patients, souvent en situation précaire, ont besoin d'être vus par l'assistant(e) social(e) en amont, afin d'anticiper sur la suite de l'hospitalisation. En effet, il est souvent difficile de renvoyer à domicile un patient qui vit seul, ou une personne âgée avec fragilité dans les suites d'une chirurgie lourde. Les services de chirurgie ne peuvent garder plusieurs semaines voire plusieurs mois des patients pour des raisons sociales. L'assistant(e) social(e) aura souvent la charge de mettre en conformité la couverture sociale des patients, aider à leur réinsertion à la suite du traitement. Ce travail, réalisé au plus tôt, permettra d'éviter les situations de blocage, où le service est contraint de garder hospitalisé un patient dont l'état de santé ne justifie plus de soins médicaux, faute de conditions de sortie acceptables.

En plus de l'isolement social et la précarité, la sénescence et les fragilités qu'elle implique imposent l'organisation de convalescence au décours du geste chirurgical. Une étude monocentrique américaine au sein de 457 patients opérés de résection oncologique avec lambeau libre retrouvait que l'âge moyen des patients retournant au domicile était de 57,5 ans, celui de patients au domicile avec soins infirmiers réguliers était 67,1 ans et enfin de 71,5 ans pour les patients nécessitant une convalescence en institution autre [67] (niveau 4). En France, on constate une pénurie d'unités de soins de suite, particulièrement lorsque le patient est porteur d'une canule de trachéotomie ou d'une gastrostomie.

L'interaction ville-hôpital

Il est fréquent d'avoir à organiser des soins de support à la sortie des patients en hospitalisation à domicile ou du moins avec prestataires de service et infirmières libérales. Le rôle du cadre à ce niveau est fondamental, afin que la sortie du patient se fasse de façon sereine. Il peut s'appuyer sur les réseaux de cancérologie pour assurer la jonction entre l'hôpital et les professionnels libéraux.

Mise en condition du patient

Préopératoire

L'accueil du patient s'effectue la veille de la procédure et les visites du chirurgien et de l'anesthésiste s'assurent de l'absence de contre-indication de dernière minute (surinfection, …). Une information claire est à nouveau formulée sur l'intervention et ses suites immédiates.

Une préparation nutritionnelle préalable peut être indiquée dans les situations de dénutrition sévère. Un bilan radiologique et biologique pré-anesthésique est souvent nécessaire.

Le patient peut nécessiter une préparation locale avec tonte des régions pileuses sur le site cervico-facial et zones donneuses en situation de reconstruction par greffe ou lambeau (thorax, avant-bras, cuisse…) [68].

Dans le cadre de procédures avec recherche de ganglions sentinelles, l'injection d'isotopes et le repérage de la (des) cible(s) est généralement effectué la veille du geste.

Postopératoire

En postopératoire, l'installation du patient impose une aspiration trachéale et salivaire branchée et fonctionnelle. La surveillance postopératoire comprend au minimum les constantes tensionnelles, pulsations, température, drains, cou. Il peut s'ajouter la surveillance d'un lambeau et d'une trachéotomie.

En fonction de la complexité de la chirurgie réalisée, des comorbidités du patient et des habitudes des équipes, un séjour en réanimation, soins intensifs voire surveillance continue peuvent être envisagés. Le maintien d'une ventilation mécanique, l'usage d'une surveillance cardio-respiratoire scopée et/ou invasive (avec cathéter artériel), justifient un séjour en unité spécialisée.

Dans le cadre d'une étude nationale en Grande-Bretagne menée au sein de 57 équipes pratiquant des reconstructions libres en chirurgie oncologique cervico-faciale, 87 % d'entre elles assumaient le postopératoire en unité spécialisée (54 % aux soins intensifs, 33 % en surveillance continue) [69] (niveau 4). Une étude monocentrique rétrospective nord américaine conduite sur 4 ans a comparé les résultats de patients avec reconstructions libres hospitalisés systématiquement en unité de soins intensifs (119 patients, 2006–2009) avec les suivants pris en charge dans un service classique mais au personnel très entraîné (138 patients, 2009–2010). Dans le premier groupe la durée d'hospitalisation était significativement allongée (de même que les coûts de la prise en charge) tandis que le taux d'échec n'était pas différent au sein des deux groupes [70] (niveau 4).

Si les suites opératoires sont en général bien gérées par les équipes spécialisées des services de chirurgie cervico-faciale, la conjonction de suites opératoires lourdes et de la gestion comorbidités cardiovasculaires, respiratoires ou diabétiques peut fréquemment justifier le recours à des unités de soins intensifs.

Prévention des complications

Complications du site opéré

Une étude anglo-canadienne a démontré la forte prévalence de 64 % de complications postopératoires sévères ou non (chirurgicales locales et pulmonaires notamment) après des résections oncologiques cervico-faciales avec reconstruction [71] (niveau 4).

Dans l'étude multicentrique de Gourin et al, le risque de fistule était significativement corrélé aux glossectomies totales (Odds Ratio = 5,6 p = 0,02), mandibulectomies (OR = 3,4, $p < 0{,}001$) et lambeaux libres (OR = 6,9, p = 0,001) [55] (niveau 2).

Aux États-Unis où les durées d'hospitalisation sont très inférieures aux nôtres, le taux de complications postopératoires tardives justifiant une réhospitalisation étaient les plus élevées pour les laryngectomies, résections de la cavité buccale (langue, plancher) et des lèvres (respectivement 8 %, 4,1 et 7,4 %) [72] (niveau 4). Le principal motif de réhospitalisation était l'infection sur site opératoire (53,6 %), suivies d'infections autres (37,4 %). En analyse multivariée, l'âge, le score ASA, la durée opératoire étaient indépendamment et significativement corrélés à ces complications tardives.

Delirium tremens et agitation

L'intoxication éthylo-tabagique constituant un facteur de risque majeur des cancers des VADS, la survenue de complications en lien avec le sevrage alcoolique brutal imposé par la chirurgie et l'hospitalisation est donc régulière. Dans une étude de cohorte à partir d'une base de données de près de 100 000 dossiers de patients opérés aux États-Unis de cancers des VADS, l'alcoolisme chronique était significativement corrélé à un taux supérieur de complications postopératoires, à une augmentation de la durée d'hospitalisation ainsi que des coûts de prise en charge [73] (niveau 2). La prévention de ces décompensations est habituelle lors de l'hospitalisation avec recours aux neuroleptiques et supplémentations vitaminiques.

Complications thromboemboliques

Dans une étude de cohorte au design similaire, les complications thrombo-emboliques représentaient 2 % de la population complète des patients opérés de cancers des VADS et étaient significativement corrélées avec une mortalité élevée, des complications postopératoires, des hospitalisations longues et coûteuses [64] (niveau 2).

La prévention des complications thromboemboliques est essentielle et l'anticoagulation préventive périopératoire est indispensable

Complications infectieuses

Dans la cohorte anglo-canadienne précédemment citée [71] (niveau 4), les taux d'infections étaient respectivement de :

- 34/192 patients (17,7 %) infections du site opératoire ;
- 49/192 patients (25,5 %) infections broncho-pulmonaires ;
- 2/192 patients (1 %) infections urinaires.

L'impact des infections pulmonaires postopératoires est significativement corrélé au taux de mortalité, taux de complications, durées et coûts d'hospitalisation [60] (niveau 2).

Conclusion

La prise en charge chirurgicale des cancers des VADS fait appel à des équipes spécialisées formées à cette thématique. La prévention des complications et l'optimisation des durées de séjour passent par la coordination des compétences de chacun, infirmiers, aides-soignants, kinésithérapeutes, orthophonistes, diététiciens, psychologues, assistants sociaux, anesthésistes et chirurgiens. La réalisation régulière de réunions d'équipes permet d'anticiper les problèmes liés à la sortie des patients et d'améliorer l'efficacité des services. L'analyse a posteriori des événements indésirables dans une démarche formalisée d'anticipation des risques est, comme dans toute unité de soins, le moyen de progresser en efficacité et en sécurité.

> ***Recommandation 8***
> La chirurgie carcinologique cervico-faciale doit être réalisée dans une unité dédiée (Grade B), avec un personnel soignant spécifiquement formé à ces soins et à l'éducation thérapeutique (Grade C).
> La présence dans l'équipe de kinésithérapeutes, diététiciens, psychologues, orthophoniste, assistants sociaux est recommandée (Grade C).

Radiothérapie

Bilan dentaire

Un bilan dentaire clinique et radiologique est souhaitable chez tout patient atteint d'un cancer des VADS. Il est indispensable si la séquence thérapeutique envisagée comporte de la radiothérapie cervico-faciale.

La présence de foyers infectieux dentaires est en effet source de complications [74] (niveau de preuve 4) :

- précoces, à type d'infection locale source de retard de cicatrisation osseuse, de bactériémie voire de septicémie en cours de traitement, ce d'autant plus qu'une chimiothérapie est réalisée, et/ou qu'il existe une mucite radio- ou chimio-induite (accord d'experts) ;
- tardives à type d'ostéoradionécrose (ORN), essentiellement mandibulaire, aujourd'hui beaucoup plus rare du fait des progrès techniques de la radiothérapie ORL (RCMI, cf. plus loin).

Le bilan comporte (accord professionnel) :

- un examen clinique spécialisé, qui précise les lésions dentaires ainsi que l'hygiène buccale du patient ;
- une radiographie panoramique dentaire, complétée éventuellement par des clichés rétro-alvéolaires voire un cone-beam ou un denta-scanner.

L'éventuel projet de réhabilitation prothétique post-thérapeutique devra être envisagé dès ce stade.

L'édentation complète n'est plus de mise [75] (niveau de preuve 2), au vu de l'évolution technique en Radiothérapie ORL.

Actuellement (accord professionnel) :

- un détartrage est souhaitable ;
- les dents cariées :
  – avec atteinte superficielle (pas d'atteinte pulpaire) peuvent être soignées à tout moment,
  – avec atteinte de la chambre pulpaire, mais sans image apicale ni parodontale, doivent être traitées parfaitement au moins 1 mois avant le début de la radiothérapie. Si la réalisation de ce traitement est impossible, ces dents doivent être avulsées, d'autant plus si elles sont situées dans le champ d'irradiation,
  – Les dents porteuses d'une infection apicale ou parodontale sont avulsées si elles sont situées dans le champ d'irradiation ; leur traitement est discuté hors champ,
  – les dents précédemment traitées, et dont le traitement endodontique est insuffisant, peuvent être préservées en l'absence de symptomatologie clinique et d'image radiologique apicale. La présence de l'un au moins de ces deux signes doit conduire à l'avulsion si la dent est située dans le champ d'irradiation. On peut être plus conservateur hors champ,
  – les dents incluses asymptomatiques sont préservées,
  – lorsque des avulsions sont décidées, elles sont traditionnellement réalisées au moins 3 semaines avant le début de la radiothérapie [76] (niveau de preuve 3). Plusieurs études plus récentes tendent néanmoins à montrer que ce délai n'est pas protecteur vis-à-vis de l'ORN [75] (niveau de preuve 2), [77] (niveau de preuve 3), [78] (niveau de preuve 4),
  – les avulsions doivent être suivies de régulation des crêtes et de suture muqueuse, destinées à favoriser la cicatrisation,
  – une réhabilitation dentaire fonctionnelle, soit par prothèse amovible (complète ou partielle), soit par implant (fixe ou stabilisée), peut être envisagée en fonction de la motivation des patients, du niveau d'hygiène dentaire, de la trophicité muqueuse, des courbes isodoses fournies en fin de traitement par radiothérapie et de la faisabilité technique (en tenant compte des modifications anatomiques consécutives aux traitements) [79] (niveau de preuve 4),
  – la protection fluorée des dents restantes est indiquée en cas de radiothérapie externe [80] (niveau de preuve 3). Elle vise à prévenir l'apparition de caries, liée à la xérostomie, en transformant l'hydroxyapatite de l'émail en fluoroapatite, beaucoup plus résistante à l'attaque carieuse. Ce phénomène est réversible et impose la poursuite quotidienne du traitement, à vie.

  La gouttière est réalisée dans un plastique souple et dépasse de 1 mm sur les gencives. Elle sert de support à un gel fluoré (Fluocaryl Bi Fluoré 2000 gel®, Sensigel®, Emoform gel®) et doit être portée 5 à 10 min par jour ad vitam [81–85] (accord professionnel) (sauf en RCMI, cf. plus loin).

Recommandation 9

Il est recommandé d'effectuer précocement un bilan dentaire (clinique et radiographie panoramique) pour tous les patients atteints de carcinome des VADS avant tout traitement (Grade C).

Il est recommandé d'effectuer des avulsions dentaires le plus tôt possible avant un traitement par radiothérapie externe ou curiethérapie, si elles sont nécessaires, et de ne débuter le traitement qu'après cicatrisation, et au minimum avec un délai de 1 à 2 semaines (Accord professionnel).

Il est recommandé de mettre en place une protection fluorée en cas de traitement par radiothérapie externe (Grade C) (protection fluorée qui démarrera après la fin de l'irradiation, une fois la mucite précoce résolue). Cette protection est prescrite à vie en cas d'irradiation en radiothérapie conformationnelle 3D (RC3D).

Il est recommandé de demander une consultation de réhabilitation prothétique en préopératoire en cas de chirurgie intéressant le maxillaire (Accord professionnel).

Bilan nutritionnel

Il est systématique en cas de radiothérapie des VADS et encore plus de radio-chimiothérapie [86–90]. Le taux de dénutrition en France des patients atteints d'un cancer des VADS était égal à 42 % en 2012 [91–93].

La mise en place prophylactique d'une sonde de gastrostomie est préconisée, avant de débuter le traitement, en cas de radio-chimiothérapie sur tumeur en place (accord d'experts, et recommandation de la Société Française Nutrition Clinique et Métabolisme, SFNEP) (gastrostomie per-cutanée, ou gastrostomie per-endoscopique). La mise en place d'une sonde naso-gastrique est plutôt réservée aux patients n'ayant pas bénéficié de la mise en place d'une gastrostomie, elle a le désavantage de passer par la zone traitée, inflammatoire, et d'être fréquemment expulsée lors d'un effort de toux et une régurgitation (accord d'experts).

Tant la gastrostomie que la sonde naso-gastrique ne devront pas si possible être laissées en place plus de 3 mois, afin de reprendre le plus rapidement possible une alimentation per os, gage de la réduction des séquelles tardives de type dysphagie (accord professionnel).

La nutrition entérale en cours de radiothérapie ou radio-chimiothérapie sera isocalorique ou hypercalorique et hyperprotéinée selon les cas. La nutrition parentérale sera exceptionnelle et de courte durée. La prise en charge nutritionnelle à domicile ou en soins de suite sera préférée à une hospitalisation (accord d'experts).

Organisation pratique de la radiothérapie (pour favoriser compliance et observance)

- Il existe en 2015 un consensus en France (accord d'experts GORTEC-GETTEC-SFCCF) des techniques de radiothérapie des cancers des VADS pour statuer qu'en cas de radiothérapie à visée curative pour cancer des VADS (au minimum pour les localisations oropharyngées et nasopharyngées), la technique de traitement doit être une RCMI (Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité), quelle qu'en soit la modalité (statique, dynamique, VMAT, tomothérapie,…). Les doses totales aux volumes cibles, les modalités de fractionnement-étalement, ainsi que les contraintes aux organes à risque doivent obtenir aux standards de qualité GORTEC-SFRO-UNICANCER (accord d'experts, intergroupe GERCOR-GORTEC-GETTEC).
- Toute l'organisation des soins en radiothérapie des VADS visera à permettre de respecter les *délais* entre chirurgie et radiothérapie (ou radio-chimiothérapie), ou d'optimiser la prise en charge globale du patient en cas de radiothérapie (ou radio-chimiothérapie) exclusive, afin de lui donner le maximum de chance de contrôle loco-régional et de survie à distance [89, 94].

Délais à respecter (chirurgie-radiothérapie 8 semaines maximum si possible, et au mieux 6 semaines) (accord d'experts).

Critères de qualité en radiothérapie :

- scanner dosimétrique, contourage, dosimétrie (RCMI quasi généralisée aujourd'hui, ou au minimum RC3D), contrôles sous l'appareil (imagerie portale, imagerie de contrôle en cours de traitement par Cone-beamCT, appelé aussi CBCT), radiothérapie *adaptative* au besoin (si amaigrissement ou œdème), c'est-à-dire replanification de la radiothérapie, avec nouvelles dosimétries successives en cours de traitement, pour s'adapter aux modifications anatomiques du patient et à la fonte tumorale… (en évaluation, accord professionnel) ;
- consultation d'annonce avant radiothérapie des VADS (médicale et para-médicale), avec focus sur les effets secondaires précoces et tardifs, leur prévention et leur gestion (accord professionnel) ;
- consultations médicales hebdomadaires en cours de traitement (accord professionnel) +++ ;
- transport (prise en charge à 100 % dans le cadre de l'ALD (par VSL, taxi) ;
- HDJ pour patient habitant loin (ou soins de suite, rarement hospitalisation) ;
- optimisation des plannings pour éviter tout problème de gestion de l'association concomitante radiothérapie – chimiothérapie ++.

Optimisation des soins de support pour éviter toute interruption en cours de traitement (prise en charge de la mucite et de l'épithélite)

En particulier, afin d'éviter toute interruption en cours de traitement, très préjudiciable au résultat thérapeutique final, la gestion des effets secondaires précoces devra être optimale, d'abord *préventive* (soins locaux, soft-laser ou laser de basse énergie (LLLT), nutrition entérale), puis *curative* (AINS, antalgiques de niveau III, soft-laser…), notamment pour ce qui est de la mucite précoce [95–100] (accord d'experts).

Suivi post-traitement

Le suivi à distance alterné (cf. chapitre « suivi post-thérapeutique ») inclura systématiquement l'Oncologue-Radiothérapeute, au moins pour le suivi et la prévention des effets secondaires post-radiques tardifs (accord d'experts).

En particulier, la prévention de l'ostéoradionécrose [76, 77] reste un point important (la prévention de la xérostomie tardive étant de mieux en mieux assurée par l'utilisation quasi généralisée de la RCMI pour l'irradiation de ces patients [101–105]) le risque d'ostéoradionécrose est lui aussi largement réduit par la RCMI, sauf en regard des zones mandibulaires au contact de la tumeur initiale [106–108].

À ce niveau, et au moindre doute d'un début d'ostéoradionécrose radiologique ou clinique, un traitement préventif médical par pentoxyphilline, (vit. E) et bisphosphonates (clodronate per os Clastoban®) doit être instauré (protocole PENTOCLO) [106] (niveau de preuve 2) (essai de phase III en cours, phase II positif).

D'autres complications à distance, comme les candidoses buccales à répétition [109, 110], le trismus [111] et la dysgueusie (troubles du goût) [112–114] seront également à dépister et à prendre en charge de façon précoce et soutenue (accord professionnel).

Chimiothérapie

Introduction

La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie constituent les trois traitements de référence des cancers des VADS. La chimiothérapie peut être faite en induction (néo-adjuvante) [115] (niveau de preuve 4) [116] (niveau de preuve 1), notamment dans le cadre de la préservation d'organe (larynx, hypopharynx), en association avec la radiothérapie (CT-RT) [117] (niveau de preuve 1), soit de façon séquentielle, soit de façon concomitante et enfin, en situation palliative, en cas d'échec de la chirurgie et/ou de la radiothérapie avec évolution locale, loco-régionale et/ou à distance (métastases) [118] (niveau de preuve 1). Actuellement, les familles d'agents anticancéreux les plus utilisées sont :

- les analogues du platine (cisplatine, carboplatine);
- les antimétabolites (5 fluoro-uracile, méthotrexate);
- les taxanes (docetaxel, paclitaxel).

Ces agents cytotoxiques sont généralement associés dans le but d'accroître l'efficacité du traitement [119] (niveau de preuve 1). Parallèlement à la chimiothérapie conventionnelle est apparue au début des années 2000, la thérapie ciblée avec les inhibiteurs du REGF dont le cetuximab (Ac. monoclonal). La prescription et le suivi d'une chimiothérapie chez un patient atteint d'un cancer des VADS requièrent une attention particulière en raison des pathologies associées (comorbidités) en rapport avec l'intoxication éthylotabagique, et une dénutrition présente dans près d'un cas sur deux [120] (niveau de preuve 2). Il s'agit de patients fragiles dont la prise en charge nécessite une étroite collaboration entre le spécialiste d'organe, l'oncologue médical et l'onco-radiothérapeute.

Bilan pré-chimiothérapie

La chimiothérapie est instituée après que le bilan précis d'extension tumorale clinique et d'imagerie ait été achevé.

Examen général

Dès la première consultation, le médecin doit évaluer l'état général et le statut nutritionnel du patient. L'état général est évalué grâce aux critères OMS (www-antalvite.fr). Outre l'aspect pronostique, il est admis, sauf cas particuliers, qu'une chimiothérapie n'est raisonnablement envisageable que lorsque le grade OMS est ≤ 2 [115] (niveau de preuve 4). L'état nutritionnel peut être rapidement estimé grâce à des paramètres anthropométriques simples, dont le poids, et son évolution lors des 6 derniers mois [120] (niveau de preuve 2). Ces éléments seront complétés par des dosages biologiques, notamment l'albuminémie, permettant de calculer des indices de dénutrition qui devront être ré évalués en cours et en fin de traitement. Les dosages biologiques peuvent être prescrits dès la consultation diagnostique avec le médecin spécialiste référent. L'âge en soi n'est pas un facteur limitant, mais la dégradation physiologique des principales fonctions vitales (fonction cardiaque, rénale et hépatique), incite à la prudence chez les sujets au-delà de 70 ans, la toxicité augmentant avec une efficacité qui reste controversée [121] (niveau de preuve 2). L'avis d'un gériatre est souhaitable. Les comorbidités sont recherchées 1) pathologies cardio-vasculaires (HTA, coronaropathie, insuffisance cardiaque); 2) insuffisance respiratoire (BPCO et ses complications infectieuses); 3) insuffisance rénale; 4) insuffisance hépatocellulaire et pancréatique (pancréatite, cirrhose); 4) diabète. Des dosages biologiques (NFS avec plaquettes, TP, TCA, ionogramme sanguin, créatinémie et clairance de la créatinine /24 h, calcémie, transaminases, bilirubine totale, phosphatases alcalines, gamma-GT) doivent être prescrits dès la consultation diagnostique et l'avis de tout spécialiste en rapport avec une comorbidité, demandé en concertation avec le médecin anesthésiste qui examine le patient pour l'endoscopie diagnostique.

La consultation de mise en œuvre de la chimiothérapie

Cette consultation est programmée dès que le traitement a été validé en RCP. La décision de mise en œuvre d'un traitement par chimiothérapie est prise au cours d'un entretien singulier par le médecin prescripteur, qui ne peut

être qu'un médecin qualifié spécialiste en oncologie médicale ou en oncologie radiothérapique, ou d'un spécialiste d'organe qualifié (ORL ou maxillofacial), compétent en cancérologie, ou titulaire du diplôme d'études spécialisées complémentaire en oncologie ou son équivalent [122] (niveau de preuve 4). Le type de chimiothérapie, le nombre de cures et la durée du traitement sont précisés. Les toxicités non spécifiques (asthénie, perte de cheveux, leuco-neutropénies, mucites, diarrhées) et spécifiques aux produits utilisés sont détaillées.

Réalisation de la chimiothérapie

La plupart des protocoles nécessitent la mise en place d'une chambre implantable sous anesthésie locale par un chirurgien, par un radiologue ou un médecin anesthésiste [123] (niveau de preuve 2). La pose est programmée au moment de la consultation d'annonce. La chimiothérapie peut être débutée le même jour que la pose ou différée dans le temps. Elle est délivrée sous la responsabilité d'un médecin compétent en cancérologie selon les critères d'agrément pour la pratique de la chimiothérapie [122] (niveau de preuve 4), [124] (niveau de preuve 4), de préférence dans une unité fonctionnelle dédiée [125] (niveau de preuve 4), qui peut être en ORL, en oncologie médicale ou en radiothérapie en cas d'association CT-RT. Un document où figurent les coordonnées téléphoniques du service où a lieu le traitement, du médecin référent pour la chimiothérapie, des personnes à contacter en cas d'apparition d'une toxicité au domicile (IDE coordinatrice) et du médecin traitant, est remis dès le début du traitement.

La préservation d'organe

Elle concerne les tumeurs laryngées et hypopharyngées localement évoluées dans le but d'éviter une laryngectomie. Le protocole de référence est l'association TPF (docetaxel, cisplatine, 5fluoro-uracile) [116] (niveau de preuve 1), [126] (niveau de preuve 1). Ce protocole d'induction nécessite une sélection stricte des patients [127] (niveau de preuve 4). La majorité des auteurs proposent 3 cures avec une réévaluation de la réponse tumorale après 2 cures. Seul le médecin spécialiste des VADS peut évaluer correctement cette réponse 1) diminution du volume tumoral ; 2) remobilisation d'une ou des cordes vocales et d'une ou des aryténoïdes. On considère qu'il existe une réponse objective si la réponse est > 50 %. La remobilisation de ou des cordes vocales et des aryténoïdes est essentielle à évaluer par nasofibrolaryngoscopie pour juger de cette réponse. À la fin de la 3e cure, un nouvel examen clinique et une imagerie morphologique sont réalisés. Si la bonne réponse est confirmée, une radiothérapie est réalisée, dans le cas contraire le patient est opéré (laryngectomie totale). L'onco-radiothérapeute doit être informé de la qualité de la réponse dès la 2e cure, de façon à anticiper le rendez-vous de radiothérapie. Une fois le traitement complet réalisé (CT-RT), un nouvel examen des VADS couplé à une réévaluation par imagerie est programmé 2 mois après la fin du traitement pour vérifier l'absence d'évolution tumorale mais également les fonctions laryngées (voix, respiration, déglutition). Ensuite, la surveillance locale et générale est faite en alternance entre les médecins ORL (hôpital et ville), l'oncologue médical et/ou le médecin onco-radiothérapeute.

La radio-chimiothérapie

Le traitement de référence est l'association RT-cisplatine [117] (niveau de preuve 1). En cas d'insuffisance rénale le cisplatine peut être remplacé par le cetuximab [128] (niveau de preuve 1). Tous les patients doivent être réexaminés par le médecin spécialiste des VADS 2 mois après la fin du traitement pour vérifier la qualité de la réponse au traitement.

La chimiothérapie en situation de rechute locale et/ou métastatique

L'évaluation de l'état général (grade OMS) (PS) est indispensable pour décider du schéma de traitement de première ligne. Quand le grade OMS est ≤ 2, le traitement standard est l'association cisplatine-5FU-cetuximab, suivie de maintenance par cetuximab en monothérapie [118] (niveau de preuve 1). Le protocole comporte 6 cures avec une réévaluation clinique par un médecin spécialiste des VADS et par imagerie après 3 cures. En cas de stabilisation ou réponse ≥ 50 %, 3 cures supplémentaires sont réalisées. Une nouvelle réévaluation au terme des 6 cures, clinique et par imagerie est faite. Si le contrôle tumoral est confirmé, seul le cetuximab est poursuivi en monothérapie d'entretien jusqu'à l'apparition d'une toxicité et/ou ré-évolution tumorale [129] (niveau de preuve 2). Pour les patients plus fragiles, le schéma est adapté, le carboplatine pouvant remplacer le cisplatine, ou limité à une monothérapie par méthotrexate. En cas de grade OMS ≥ 3, le traitement est basé sur les seuls soins de supports [129] (niveau de preuve 2).

Conclusion

La chimiothérapie pour le traitement des cancers des VADS nécessite une collaboration étroite entre médecin traitant, médecin spécialiste des VADS, oncologue médical et onco-radiothérapeute. Pour les patients de plus de 70 ans l'avis d'un gériatre est souhaitable. L'évaluation de la réponse au traitement nécessite un examen spécialisé que seul le médecin spécialiste, ORL ou maxillo-facial (instrumentation et expertise) est à même de faire. Le tableau 8.1 résume les différents temps de la prise en charge.

Recommandation 10

Il est recommandé que la mise en œuvre d'un traitement par chimiothérapie décidée en RCP soit effectuée par le médecin prescripteur, qui ne peut être qu'un médecin qualifié spécialiste en oncologie médicale ou en oncologie radiothérapique, ou un médecin spécialiste d'organe qualifié (ORL ou maxillo-facial), compétent en cancérologie, ou titulaire du diplôme d'études spécialisées en oncologie (Accord professionnel).

Il est recommandé en cours ou en fin de chimiothérapie que la réponse tumorale soit évaluée par un médecin spécialiste, ORL ou maxillo-facial (Accord professionnel).

Tableau 8.1. Les différents temps de la prise en charge médicale.

Étape de prise en charge	Intervenant(s)	Action(s)
Consultation diagnostique et bilan pré-chimiothérapie	ORL et chirurgien cervico-facial Chirurgien maxillo-facial Médecin anesthésiste Gériatre Médecins spécialistes en fonction comorbidités	Diagnostic de la localisation tumorale Évaluation de la mobilité des cordes vocales et des aryténoïdes en cas de localisation laryngée et/ou hypopharyngée Évaluation de l'état général (grade OMS) et état nutritionnel Recherche des comorbidités Demande d'un avis médical spécialisé en fonction âge (gériatre) et comorbidités Demande des examens biologiques et radiologiques
RCP	ORL et chirurgien cervico-facial Chirurgien maxillo-facial Médecin oncologue médical Médecin onco-radiothérapeute Médecin gériatre Médecin radiologue Médecin Anatomopathologiste	Choix du protocole de traitement Programmation de la consultation d'annonce
Consultation de mise en œuvre de la chimiothérapie	Médecin ORL compétent ou titulaire du DESC de cancérologie Chirurgien maxillo-facial compétent ou titulaire du DESC de cancérologie Médecin oncologue médical Médecin Oncoradiothérapeute Soignant ± psychologue clinicien	Annonce du type de chimiothérapie Préciser durée, nombre de cures Préciser les toxicités non spécifiques et spécifiques Prise de rendez-vous pour la pose de chambre implantable Programmation des consultations avec le médecin ORL
Traitement	Médecin ORL compétent ou titulaire du DESC de cancérologie Médecin oncologue médical Médecin oncoradiothérapeute	Remise d'un document où sont spécifiées les coordonnées téléphoniques du service où a lieu le traitement, le nom des médecins et de l'IDE coordinatrice avec leurs coordonnées téléphoniques pour les joindre en cas de toxicité au domicile Soins de support
Suivi	Médecin ORL, ville, hôpital Médecin oncologue médical Médecin Oncoradiothérapeute Médecin traitant	Examen clinique Examens radiologiques Soins de support

Soins de support ville et hôpital

Les soins de support parties intégrantes du Plan Cancer II (2009–2013), sont définis comme «l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements spécifiques» [130] (accord professionnel). Leurs objectifs sont de mobiliser les compétences des professionnels de santé pour organiser et assurer la meilleure qualité de vie des patients et des proches après la phase aigüe de prise en charge des cancers. Les principales actions concernent la prise en charge psychologique, la douleur, la nutrition, la lutte contre les addictions, le développement d'un programme d'éducation thérapeutique et l'aide sociale.

Souffrance psychologique

Chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou, la prévalence des syndromes dépressifs est estimée entre 6 à 15 % [131] (accord professionnel) et le risque suicidaire est accru (3,7 fois plus important chez les femmes) [132] (niveau de preuve 2). L'humeur dépressive est souvent présente en phase pré-thérapeutique [133] (niveau de preuve 4), augmente tout au long du traitement [134] (niveau de preuve 4) [135] (niveau de preuve 2) et peut persister après la fin des traitements [136] (niveau de preuve 4).

Un traitement médical (anxiolytiques, antidépresseurs) est à proposer dès l'annonce du diagnostic devant une souffrance psychique. Les recommandations de bonnes pratiques sont en faveur d'un traitement par benzodiazépines de courte durée.

Une rencontre avec un psychologue clinicien ou un psychiatre peut être proposée dès la consultation d'annonce [137, 138] (Accord professionnel). En fonction du profil du patient, différentes thérapies pourront être conseillées psychothérapies sous leurs diverses formes, thérapies cognitives et comportementales, relaxation, sophrologie…

Ce soutien est accessible hors hôpital dans les Centres Médico-Psychologiques, via les réseaux et plateformes territoriales de soins, les associations telles que les comités départementaux de la Ligue contre le Cancer, l'association Psychisme et Cancer, ou autres, les professionnels libéraux ; les espaces de Rencontre et d'Information, les Espaces Ligue Information peuvent fournir des informations.…

Douleur

Liées au cancer ou au(x) traitement(s), les douleurs altèrent fortement la qualité de vie. Elles existent chez 50 % des patients avant le traitement, 80 % pendant le traitement et 70 % après le traitement [139] (niveau de preuve 4). L'anticipation du traitement de la douleur est primordiale.

Les traitements médicaux comprennent les antalgiques de palier I, II, III, les psychotropes, les benzodiazépines, la radiothérapie antalgique, les chirurgies de décompression d'organe…

Les médecines complémentaires correspondent à la kinésithérapie en cas de douleurs nerveuses ou mécaniques, à l'auriculothérapie, l'homéopathie, l'ostéopathie, l'acupuncture, etc. Ces techniques doivent toujours comporter un suivi médical (oncologue, médecin traitant, médecin de la douleur…) [137, 138, 140] (accord professionnel).

Dénutrition

La dénutrition augmente la morbidité et la mortalité postopératoires, le risque d'infection et diminue l'efficacité des traitements.

La prise en charge des troubles nutritionnels doit être précoce et faire appel aux spécialistes (nutritionnistes, diététiciennes). La voie orale est préférée avec modification du régime alimentaire (texture…) et/ou compléments oraux. En cas de difficultés, la nutrition entérale doit être mise en place (sonde naso-gastrique, gastrostomie).

En dernier recours, il est possible d'utiliser une nutrition parentérale lorsque la nutrition entérale n'est pas tolérée (diarrhées, vomissements) par le malade ou contre-indiquée (maladie digestive avec malabsorption…) [140] (accord professionnel), [141] (niveau de preuve 1).

Addictologie

Dans l'enquête menée 2 ans après un diagnostic de cancer, 18 % de la population atteinte d'un cancer des VADS continuait de fumer et 25 % consommaient de l'alcool 4 fois par semaine [142] (accord professionnel). La poursuite de la double intoxication expose à de nombreuses complications, au risque de récidive ou de développement de second cancer [143] (niveau de preuve 2). La prévention des addictions est une étape clef. Elle fait partie des critères de qualité reconnus en cancérologie des VADS [144] (niveau de preuve 4). Elle peut consister à proposer une consultation systématique de tabacologie. La prescription de substituts nicotiniques est à envisager selon le degré de dépendance du patient [145] (niveau de preuve 1). Le bilan en alcoologie pourrait être proposé aux patients qui consomment de l'alcool quatre fois ou plus par semaine. Il faut également prendre en compte les autres addictions impliquées en cancérologie des VADS. Le recours au psychologue clinicien et/ou au psychiatre est à envisager selon les cas de figure [146] (accord professionnel).

Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique des patients est « un processus de renforcement des capacités du malade et/ou de son entourage à prendre en charge l'affection qui le touche, sur la base d'actions intégrées au projet de soins. Elle vise à rendre le malade plus autonome par l'appropriation de savoirs et de compétences afin qu'il devienne l'acteur de son changement de comportement, à l'occasion d'événements majeurs de la prise en charge (initiation du traitement, modification du traitement, événements intercurrents) mais aussi plus généralement tout au long du projet de soins, avec l'objectif de disposer d'une qualité de vie acceptable par lui » [147] (Accord professionnel). Il n'existe pas actuellement de résultats de programme d'éducation thérapeutique en cancérologie VADS respectant les critères de la Haute Autorité de Santé. L'objectif est d'inciter les centres de cancérologie à développer cette approche en trois phases (évaluation, établissement du programme, test) et d'y associer des acteurs multidisciplinaires tout en favorisant les liens ville-hôpital.

Prise en charge sociale - Contribution du service social tout au long du parcours de soins du patient et dans l'après-cancer

La prise en charge sociale au sein de l'hôpital, conjointement à celles des autres membres de l'équipe joue un rôle primordial dans le soin, l'accompagnement et sur la qualité de vie du patient et de son entourage. Elle permet un travail important d'orientation et de liaison vers les associations et les structures extérieures, ceci afin de contribuer au meilleur déroulement du parcours de soins. « La prise en charge globale des soignants, en faveur du patient et de son entourage proche doit nécessairement prendre en compte les nombreux aspects sociaux inhérents à la situation particulière de chaque patient » [148] (Accord professionnel).

Le soutien apporté aux patients atteints d'un cancer des VADS est essentiel dans la mesure où beaucoup présentent une fragilité sociale [149] (Accord professionnel).

Le repérage précoce des difficultés personnelles, familiales, professionnelles (aidé par le recours à des échelles spécifiques comme le score EPICES) est nécessaire pour orienter le patient et son entourage vers le service social [150, 151] (Accord professionnel).

L'assistant(e) de service social a un rôle d'écoute, de soutien, d'information et aussi un rôle d'accompagnement. Selon le Référentiel Inter Régional en Soins Oncologiques de Support de l'AFSOS, il s'agit d'évaluer la situation administrative et sociale du patient, d'élaborer un plan d'actions de manière à veiller à ses conditions de vie et à favoriser une bonne organisation et coordination au domicile [152] (Accord professionnel). Il met en place tout un travail de lien avec les différents soignants au sein des équipes de soins dans le but de mettre en œuvre une approche globale et personnalisée de la situation de chaque patient. L'assistant(e) de service social participe au travail interdisciplinaire [153] (Accord professionnel).

En externe, le travail en réseau avec de nombreux partenaires s'avère indispensable notamment avec les HAD (Hospitalisation À Domicile), les SSIAD (Service de Soins Infirmiers à Domicile), les IDE libérales, les services d'aide à la personne, les assistantes sociales des différentes caisses de sécurité sociale (CARSAT (Caisse d'Assurance Retraite et de Santé au Travail), MSA (Mutualité Sociale Agricole), MGEN (Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale), les circonscriptions d'action sociale du Conseil Général et enfin les Centres Locaux d'Information et de Coordination pour les personnes âgées (CLIC). Le but est de pouvoir appréhender toutes les difficultés inhérentes à la maladie. L'assistant(e) de service social sert également de relais pour la mise en place d'aide humaine : TISF (Technicien de l'Intervention Sociale et Familiale), AVS (Auxiliaire de Vie Sociale), portage de repas. Il instruit, en collaboration avec le patient et sa famille, des dossiers pour permettre la prise en charge financière de ces différentes aides (ADPA (Allocation Départementale Personnalisée d'Autonomie), fonds FNASS (Fonds National d'Action Sanitaire et Sociale de Soins Palliatifs), aides sociales, etc.). Enfin, il pourra donner les coordonnées des associations de malades (Ligue Contre le Cancer…). Une fois le patient rentré à son domicile, ces différents services pourront réajuster le plan d'aide avec celui-ci et sa famille.

L'action de l'assistant(e) de service social vise à favoriser le maintien à domicile. Ces dispositifs et personnes-ressource pourront permettre d'éviter l'isolement ainsi que l'épuisement physique et psychique du patient et de ses proches, souvent à l'origine d'hospitalisations répétées.

Recommandation 11
Il est recommandé de prendre en compte systématiquement et précocement le contexte médico-social des patients et de recourir à l'assistant(e) de service social dès que nécessaire (Accord professionnel).
La détection et la prise en charge des douleurs et de la dénutrition doivent être précoces (Grade A).
Il est recommandé de proposer des mesures réalistes d'éducation thérapeutique (Accord professionnel).
Il est recommandé de favoriser la collaboration entre la ville et l'hôpital pour les soins de support (Accord professionnel).

Références

[1] http://www.plan-cancer.gouv.fr/.

[2] Stefanuto P, Doucet JC, Robertson C. Delays in treatment of oral cancer : a review of the current literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2014 ; 117 : 424–9.

[3] Adrien J, Bertolus C, Gambotti L, Mallet A, Baujat B. Why are head and neck squamous cell carcinoma diagnosed so late ? Influence of health care disparities and socio-economic factors. Oral Oncol 2014 ; 50(2) : 90–7.

[4] Peacock ZS, Pogrel MA, Schmidt BL. Exploring the reasons for delay in treatment of oral cancer. J Am Dent Assoc 2008 ; 139 : 1346–52.

[5] McKie C, Ahmad UA, Fellows S, et al. The 2-week rule for suspected head and neck cancer in the United Kingdom : referral patterns, diagnostic efficacy of the guidelines and compliance. Oral Oncol 2008 ; 44 : 851–6.

[6] Shah HV, Williams RW, Irvine GH. Fast-track referrals for oral lesions: a prospective study. Br J Oral Maxillofac Surg 2006 ; 44 : 207–8.

[7] East SC, Stocker JL, Avery BS. Is the two week rule of any benefit to patients with oral cancer ? Br J Oral Maxillofac Surg 2005 ; 43 : 511–2.

[8] Lyhne NM, Christensen A, Alanin MC, Bruun MT, Jung TH, Bruhn MA, et al. Waiting times for diagnosis and treatment of head and neck cancer in Denmark in 2010 compared to 1992 and 2002. Eur J Cancer 2013 ; 49(7) : 1627–33.

[9] Teppo H, Alho O-P. Comorbidity and diagnostic delay in cancer of the larynx, tongue and pharynx. Oral Oncol 2009 ; 45 : 692–5.

[10] Kowalski LP, Carvalho AL. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. Oral Oncol 2001 ; 37 : 94–8.

[11] Wyatt R, Beddoe A, Dale R. The effects of delay in radiotherapy treatment on tumor control. Phys Med Biol 2003 ; 48 : 139–55.

[12] Mackillop WJ, Bates JH, O'Sullivan B, Withers HR. The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 ; 34(1) : 243–50.

[13] Waaijer A, Terhaard CH, Dehnad H, Hordijk GJ, van Leeuwen MS, Raaymakers CP. Waiting times for radiotherapy: consequences of volume increase for TCP in oropharyngeal carcinoma. Radiother Oncol 2003 ; 66 : 271–6.

[14] Jensen AR, Nellemann HM, Overgaard J. Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol 2007 ; 84(1) : 5–10.

[15] Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop W. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. Radiother Oncol 2008 ; 87 : 3–16.

[16] Schlienger M. Delay to radiotherapy : a study of three tumour sites. Cancer Radiother 2005 ; 9 : 590–601.

[17] Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackilop W. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy ? A systematic review. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 555–63.

[18] Brouha X, Op de Coul B, Terhaard C, Hordijk G. Does waiting time for radiotherapy effect local control of T1N0M0 glottic laryngeal carcinoma ? Clin Otolaryngol 2000 ; 25 : 215–8.

[19] Caudell J, Locher J, Bonner J. Diagnosis to treatment interval and control of locoregionally advanced head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2011 ; 137 : 282–5.

[20] Leon X, de Vega M, Orus C, Moran J, Verges J, Quer M. The effect of waiting time on local control and survival in head and neck carcinoma patients treated with radiotherapy. Radiother Oncol 2003 ; 66 : 277–81.

[21] Mackillop W, Fu H, Quirt C, et al. Waiting for radiotherapy in Ontario. Int J radiat Oncol Biol Phys 1994 ; 30 : 221–8.

[22] Brouha X, Tromp D, Koole R, Hordijk G, Winnubst J, de Leeuw J. Professional delay in head and neck cancer patients analysis of the diagnostic pathway. Oral Oncol 2007 ; 43 : 551–6.

[23] Jones T, Hargrove O, Lancaster J, Fenton J, Shenoy A, Roland N. Waiting times during the management of head and neck Tumours. J Laryngol Otol 2002 ; 116 : 275–9.

[24] http://www.e-cancer.fr.

[25] Patel UA, Brennan TE. Disparities in Head and Neck Cancer : Assessing Delay in Treatment Initiation. Laryngoscope 2012 ; 122 : 1756–60.

[26] Recommandations pour la Pratique Clinique sur le « Bilan pré thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS » rédigée en 2012 sous l'égide de la Société Française d'ORL et de Chirurgie de la Face et du Cou, Teppo H, Alho O-P. Comorbidity and diagnostic delay in cancer of the larynx, tongue and pharynx. Oral Oncology 2009 ; 45 : 692–5.

[27] Allison P, Franco E, Feine J. Predictors of professional delays for upper aerodigestive tract carcinoma. Oral Oncol 1998 ; 34 : 127–32.

[28] http://www.sfrnet.org/.

[29] http://www.e-cancer.fr.

[30] Prevost V, Joubert C, Heutte N, Babin E. Assessment of nutritional status and quality of life in patients treated for head and neck cancer. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2014 ; 131(2) : 113–20.

[31] Sass C, Moulin J, Guégen R, et al. Le score EPICES Un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé, dans une population de 197389 personnes. Bull Epidemiol Heb 2006 ; (14)93–6.

[32] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatry Scand 1983 ; 67(6) : 361–70.

[33] Kathryn EL, William ML, David D, William JB. Association between depression and survival or disease recurrence in patients with head and neck cancer enrolled in a depression prevention trial. Head Neck 2009 ; 31(7) : 888–92.

[34] Penner JL. Psychosocial care of patients with head and neck cancer. Semin Oncol Nurs 2009 ; 25(3) : 231–41.

[35] Plan cancer 2003–2007. www.plancancer.fr (AP).

[36] Circulaire DHOS/SDO/2005/10102/2008/99 relative à l'organisation des soins en cancérologie. Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins. 22 Février 2005 c.

[37] East SC, Stocker JL, Avery BS. Is the two week rule of any benefit to patients with oral cancer ? Br J Oral Maxillofac Surg 2005 ; 43(6) : 511–2.

[38] Santé HAS. Fiche méthode Réunion de concertation pluridisciplinaire ; Mai 2014.

[39] INCa, H.A.d.S.-. Réunion de Concertation Pluridisciplinaire en Cancérologie. Une démarche d'amélioration de la qualité, Juin 2006.

[40] Borras, J.M., et al., Policy statement on multidisciplinary cancer care. Eur J Cancer. 50(3) : p. 475-80.

[41] Davies AR, et al. The multidisciplinary team meeting improves staging accuracy and treatment selection for gastro-esophageal cancer. Dis Esophagus 2006 ; 19(6) : 496–503.

[42] Houssami N, Sainsbury R. Breast cancer: multidisciplinary care and clinical outcomes. Eur J Cancer 2006 ; 42(15) : 2480–91.

[43] Schlienger M. Delay to radiotherapy: a study of three tumour sites. Cancer Radiother 2005 ; 9(8) : 590–601.

[44] Butow P, et al. Health professional and consumer views on involving breast cancer patients in the multidisciplinary discussion of their disease and treatment plan. Cancer 2007 ; 110(9) : 1937–44.

[45] Choy ET, et al. A pilot study to evaluate the impact of involving breast cancer patients in the multidisciplinary discussion of their disease and treatment plan. Breast 2007 ; 16(2) : 178–89.

[46] Ruhstaller T, et al. The multidisciplinary meeting: An indispensable aid to communication between different specialities. Eur J Cancer 2006; 42(15) : 2459–62.

[47] Haute Autorité de Santé - INCa. Une démarche d'amélioration de la qualité. Réunion de Concertation Pluridisciplinaire en Cancérologie; Juin 2006.

[48] INCa, Cancers rares de l'adulte l'organisation en centres experts. Rapports et synthèse. Plan Cancer 2009 2013. Mesure 20 et mesure 23, Janvier 2012.

[49] Badoual, C., et al., Pathologists and the French network of expertise on rare cancers ENT: The REFCORpath. Ann Pathol. 34(1) : p. 64-9.

[50] Baujat, B., et al., Rare tumors of the head and neck; on behalf of the REFCOR, the French Network of rare head and neck tumors. Bull Cancer. 101(5) : p. 411-23.

[51] Référentiel de prise en charge du cancer défini par l'Institut National du cancer Recommandations nationales pour la mise en place du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé (mesure 40 du Plan cancer). Novembre 2005; hppt://www.e-cancer.fr/soins/parcours-de-soins/dispositif-dannonce

[52] Décret n°2007-338 du 21 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation Applicables à l'activité de soins de traitement du cancer et modifiant le Code de santé publique.

[53] Le Plan Personnalisé de Soins www.e-cancer.fr/component/… /9519-programme-personnalise-de-soins.

[54] Diagnostic de fragilité sociale www.e-cancer.fr/…/doc… /6648-fiche-de-detection-de-la-fragilite-sociale.

[55] Gourin CG, Forastiere AA, Sanguineti G, Marur S, et al. Impact of surgeon and hospital volume on short-term outcomes and cost of oropharyngeal cancer surgical care. Laryngoscope 2011; 121(4) : 746–52.

[56] Mitchell RB, Hussey HM, Setzen G, Jacobs IN, et al. Clinical consensus statement: tracheostomy care. Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 148(1) : 6–20.

[57] Casserly P, Lang E, Fenton JE, Walsh M. Assessment of healthcare professionals knowledge of managing emergency complications in patients with a tracheostomy. Br J Anaesth 2007; 99(3) : 380–3.

[58] Crosbie R, Cairney J, Calder N. The tracheostomy clinical nurse specialist: an essential member of the multidisciplinary team. J Laryngol Otol 2014; 128(2) : 171–3.

[59] Gourin CG, Couch ME, Johnson JT. Effect of weight loss on short-term outcomes and costs of care after head and neck cancer surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 2014; 123(2) : 101–10.

[60] Semenov YR, Starmer HM, Gourin CG. The effect of pneumonia on short-term outcomes and cost of care after head and neck cancer surgery. Laryngoscope 2012; 122(9) : 1994–2004.

[61] Guerlain J, Sanchez Guerrero JA, Baujat B, Lacau St Guily J, Périé S. Peak inspiratory flow is a simple means of predicting decannulation success following head and neck cancer surgery: A prospective study of fifty-six patients. Laryngoscope 2015 Feb; 125(2) : 365–70.

[62] Sheikh A, Shallwani H, Ghaffar S. Postoperative shoulder function after different types of neck dissection in head and neck cancer. Ear Nose Throat J 2014; 93(4-5) : E21–6.

[63] Carvalho AP, Vital FM, Soares BG. Exercise interventions for shoulder dysfunction in patients treated for head and neck cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012 Apr 18; 4 CD008693.

[64] Hennessey P, Semenov YR, Gourin CG. The effect of deep venous thrombosis on short-term outcomes and cost of care after head and neck cancer surgery. Laryngoscope 2012; 122(10) : 2199–204.

[65] Lin HW, Bhattacharyya N. Contemporary assessment of medical morbidity and mortality in head and neck surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 2012; 146(3) : 385–9.

[66] Adachi Y, Kimura H, Sato N, Nagashima W, et al. Preoperative level of depression is a predictorof postoperative levels of depression in patients with head and neck cancer. J Clin Oncol 2014; 44(4) : 311–7.

[67] Hatcher JL, Bell EB, Browne JD, Waltonen JD. Disposition of elderly patients after head and neck reconstruction. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 139(11) : 1236–41.

[68] Recommandations sur la gestion préopératoire du risque infectieux 2013, http://www.sf2h.net/publications.

[69] Marsh M, Elliott S, Anand R, Brennan PA. Early postoperative care for free flap head & neck reconstructive surgery–a national survey of practice. Br J Oral Maxillofac Surg 2009; 47(3) : 182–5.

[70] Arshad H, Ozer HG, Thatcher A, Old M, et al. Intensive care unit versus non-intensive care unit postoperative management of head and neck free flaps:comparative effectiveness and cost comparisons. Head Neck 2014; 36(4) : 536–9.

[71] McMahon JD, MacIver C, Smith M, Stathopoulos P, et al. Postoperative complications after major head and neck surgery with free flap repair–prevalence, patterns, and determinants: a prospective cohort study. Br J Oral Maxillofac Surg 2013; 51(8) : 689–95.

[72] Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. Postdischarge complications predict reoperation and mortality after otolaryngologic surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 2013 Dec; 149(6) : 865–72.

[73] Genther DJ, Gourin CG. The effect of alcohol abuse and alcohol withdrawal on short-term outcomes and cost of care after head and neck cancer surgery. Laryngoscope 2012 Aug; 122(8) : 1739–47.

[74] Brennan MT, Woo SB, Lockhart PB. Dental treatment planning and management in the patient who has cancer. Dent Clin North Am 2008; 52 : 19–37.

[75] Chang DT, Sandow PR, Morris CG, Hollander R, Scarborough L, Amdur RJ, et al. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? Head Neck 2007 Jun; 29(6) : 528–36.

[76] Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987 Oct; 64(4) : 379–90.

[77] Wahl MJ. Osteoradionecrosis prevention myths. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 Mar 1; 64(3) : 661–9.

[78] Chaux-Bodard AG, Gourmet R, Montbarbon X, Bodard S, Breton P. Postradiation dental extractions. Rev Stomatol Chir Maxillofac 2004 Nov; 105(5) : 269–73.

[79] Raoul G, Ruhin B, Briki S, Lauwers L, Haurou PG, Capet JP, et al. Microsurgical reconstruction of the jaw with fibular grafts and implants. J Craniofac Surg 2009 Nov; 20(6) : 2105–17.

[80] Horiot JC, Schraub S, Bone MC, Bain Y, Ramadier J, Chaplain G, et al. Dental preservation in patients irradiated for head and neck tumours : A 10-year experience with topical fluoride and a randomized trial between two fluoridation methods. Radiother Oncol 1983 Aug; 1(1) : 77–82.

[81] Papas A, Russell D, Singh M, Kent R, Triol C, Winston A. Caries clinical trial of a remineralising toothpaste in radiation patients. Gerodontology 2008; 25 : 76–88.

[82] Epstein JB, Chin EA, Jacobson JJ, Rishiraj B, Le N. The relationships among fluoride, cariogenic oral flora, and salivary flow rate during radiation therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 86 : 286–92.

[83] Hong CH, Napenas JJ, Hodgson BD, et al. Dental Disease Section, Oral Care Study Group, et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. Support Care Cancer 2010; 18 : 1007–21.

[84] Epstein JB, van der Meij EH, Emerton SM, Le ND, Stevenson-Moore P. Compliance with fluoride gel use in irradiated patients. Spec Care Dentist 1995; 15:218–22.

[85] Epstein JB, Lunn R, Le N, Stevenson-Moore P. Periodontal attachment loss in patients after head and neck radiation therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 86 : 673–7.

[86] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0 : development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol 2003; 13 : 176–81.

[87] Sherman AC, Simonton S, Adams DC, Vural E, Owens B, Hanna E. Assessing quality of life in patients with head and neck cancer : cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Head and Neck module (QLQ-H&N35). Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126 : 459–67.

[88] Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, Trotti A, Gwede C, Fuchs HJ. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. Cancer Nurs 2002; 25 : 461–7 quiz 468–469.

[89] Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA, et al. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. Head Neck 1999; 21 : 1–11.

[90] Oates JE, Clark JR, Read J, et al. Prospective evaluation of quality of life and nutrition before and after treatment for nasopharyngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 133 : 533–40.

[91] Nutrition clinique et métabolisme 2013; 27 : S23–55.

[92] Cahiers de nutrition et de diététique 2013; 48 : S23–55.

[93] Hebuterne X, Lemari E, Michallet M, et al. Prévalence de la dénutrition au cours du cancer une enquête nationale un jour donné. Nutr Clin Metab 2006; 20 : S86.

[94] Murphy BA. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. J Support Oncol 2007; 5(9 suppl 4) : 13–21.

[95] Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Mucositis Guidelines. mascc.org. Accessed July 22, 2012.

[96] Keefe DM, Schubert MM. Elting LS, et al; Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer 2007; 109 : 820–31.

[97] Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JL, de Vries EG. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis : results of meta-analyses. J Dent Res 2006; 85 : 690–700.

[98] Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients : unanswered questions. Oral Oncol 2003; 39 : 91–100.

[99] Dodd MJ, Miaskowski C, Shiba GH, et al. Risk factors for chemotherapy-induced oral mucositis : dental appliances, oral hygiene, previous oral lesions, and history of smoking. Cancer Invest 1999; 17 : 278–84.

[100] Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68 : 1110–20.

[101] Voordeckers M, Everaert H, Tournel K, et al. Longitudinal assessment of parotid function in patients receiving tomotherapy for head-and-neck cancer. Strahlenther Onkol 2008; 184 : 400–5. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354 : 567–78.

[102] Brosky ME. The role of saliva in oral health : strategies for prevention and management of xerostomia. J Support Oncol 2007; 5 : 215–25.

[103] Baum BJ, Bodner L, Fox PC, Izutsu KT, Pizzo PA, Wright WE. Therapy-induced dysfunction of salivary glands : implications for oral health. Spec Care Dentist 1985; 5 : 274–7.

[104] Grundmann O, Mitchell GC, Limesand KH. Sensitivity of salivary glands to radiation : from animal models to therapies. J Dent Res 2009; 88 : 894–903.

[105] Chambers MS, Rosenthal DI, Weber RS. Radiation-induced xerostomia. Head Neck 2007; 29 : 58–63.

[106] Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO) : a phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011 Jul 1; 80(3) : 832–9.

[107] Peterson DE, Doerr W, Hovan A, et al. Osteoradionecrosis in cancer patients : the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. Support Care Cancer 2010; 18 : 1089–98.

[108] Epstein JB, Rea G, Wong FL, Spinelli J, Stevenson-Moore P. Osteonecrosis : study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. Head Neck Surg 1987; 10 : 48–54.

[109] Bensadoun RJ, Patton LL, Lalla RV, Epstein JB. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation : update 2011. Support Care Cancer 2011; 19 : 737–44.

[110] Epstein JB, McBride BC, Stevenson-Moore P, Merilees H, Spinelli J. The efficacy of chlorhexidine gel in reduction of Streptococcus mutans and Lactobacillus species in patients treated with radiation therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 71 : 172–8.

[111] Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FK. Brennan MT; Trismus Section, Oral Care Study Group, Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. Support Care. Cancer 2010; 18 : 1033–8.

[112] Mossman K, Shatzman A, Chencharick J. Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982; 8 : 991–7.

[113] Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, et al. Taste dysfunction in patients receiving radiotherapy. Head Neck 2006; 28 : 508–16.

[114] Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, et al. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. Cancer 1998; 82 : 1938–45.

[115] Marandas P. Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Données actuelles. Collection ORL, Masson ed, Paris 2004. Chap. 6 « la chimiothérapie dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures ». S. Faivre, S. Temam. pp 57-66.

[116] Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med 2007; 357 : 1695–704.

[117] Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : a comprehensive analysis by tumour site. Radiother Oncol 2011; 100 : 33–40.

[118] Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008; 359 : 1116–27.

[119] Hasbini A, Durdux C, Faivre S, et al. Les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou place de la chimiothérapie dans les récidives et les stades localement avancés à travers une étude de la littérature. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2000 ; 117 : 390–402.
[120] Righini CA, Timi N, Junet P, Bertolo A, Reyt E, Atallah I. Assessment of nutritional status at the time of diagnosis in patients treated for head and neck cancer. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2013 ; 130 : 8–14.
[121] Vanderwalde NA, Fleming M, Weiss J, Chera BS. Treatment of older patients with head and neck cancer : a review. Oncologits 2013 ; 18 : 568–78.
[122] Décret no 2007-389 du 21 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de traitement du cancer J.O. du 22 mars 2007, Art. D. 6124-134.
[123] Hoareau-Gruchet F, Rtail R, Sulaj H, Khirnetkina A, Reyt E, Righini CA. Complications after insertion of a totally implantable venous access port in patients treated with chemotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2009 ; 126 : 43–52.
[124] Critères d'agréments pour la pratique de la chimiothérapie. INCa. http://www.e-cancer.fr/soins/établissement autorisés /2621-les critères d'agrément.
[125] Heron JF, Fervers B, Latour JF, Sommelet D, Chauvergne J, Philip T. Standards, options and recommendations for a successful practice in chemotherapy. National Federation of Centers for the Fight against Cancer. Bull Cancer 1995 Oct ; 82(10) : 823–34.
[126] The Department of Veteran Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 1991 ; 324 : 1685–90.
[127] Bardet E, Bourhis J, Cals L, Fayette J, Guigay J, Hans S, et al. Cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) localement avancés recommandations d'un panel d'experts et de perspectives pour l'utilisation du schéma TPF (docetaxel, cisplatine, 5-fluoro-uracile) en induction. Bull Cancer 2009 ; 1013–28.
[128] Bonner JA, HARAI PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006 ; 354 : 567–78.
[129] Peyrade F, Cupissol D, Lionel Geoffrois L, Rolland F, Borel C, Ciais C, et al. Systemic treatment and medical management of metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck : Review of the literature and proposal for management changes. Oral Oncol 2013 Jun ; 49(6) : 482–91.
[130] Krakowski I, Boureau F, Bugat R, Chassignol L, colombat P, Copel L, et al. Pour une coordination des soins de support pour les personnes atteintes de maladie graves proposition d'organisation dans les établissements de soins publics et privés. Oncologie 2004 ; 6(1) : 7–15.
[131] Dauchy S, Reich M. Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL, Rapport de la société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. Paris : Elsevier ; 2013. p. 151–2.
[132] Hem E, Loge JH, Haldorsen T, Ekeberg Ø. Suicide Risk in Cancer Patients From 1960 to 1999. J Clin Oncol 15 oct 2004 ; 22(20) : 4209–16.
[133] Kugaya A, Akechi T, Okuyama T, Nakano T, Mikami I, Okamura H, et al. Prevalence, predictive factors, and screening for psychologic distress in patients with newly diagnosed head and neck cancer. Cancer 15 juin 2000 ; 88(12) : 2817–23.
[134] Sehlen S, Lenk M, Herschbach P, Aydemir U, Dellian M, Schymura B, et al. Depressive symptoms during and after radiotherapy for head and neck cancer. Head Neck déc 2003 ; 25(12) : 1004–18.
[135] Humphris GM, Rogers S, McNally D, Lee-Jones C, Brown J, Vaughan D. Fear of recurrence and possible cases of anxiety and depression in orofacial cancer patients. Int J Oral Maxillofac Surg oct 2003 ; 32(5) : 486–91.
[136] Neilson K, Pollard A, Boonzaier A, Corry J, Castle D, Smith D, et al. A longitudinal study of distress (depression and anxiety) up to 18 months after radiotherapy for head and neck cancer. Psychooncology août 2013 ; 22(8) : 1843–8.
[137] http://www.ligue-cancer.net/shared/brochures/soins-de-support-2009-08.pdf (Page consultée le 21/09/2014).
[138] http://www.e-cancer.fr/publications, la vie deux ans après un diagnostic de cancer. De l'annonce à l'après cancer, 2014, p. 218.
[139] Prades J-M, Navez M, Gavid M, Timochenko A-P. Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL, Rapport de la société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. Paris : Elsevier ; 2013. p. 153–5.
[140] Navez M, David A, Timochenko A, Prades J-M. Les douleurs à point de départ ORL : quelles douleurs, quelle prise en charge ? Douleur Analgésie 1 sept 2012 ; 25(3) : 144–50.
[141] Lis C-G, Gupta D, Lammersfeld C-A, Markman M, Vashi P-G. Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer – a systematic review of the epidemiological literature. Nutr J 2013 ; 11 : 27.
[142] http://www.e-cancer.fr/publications, la vie deux ans après un diagnostic de cancer. De l'annonce à l'après cancer, 2014, pages 400-17.
[143] León X, del Prado Venegas M, Orús C, López M, García J, Quer M. Influence of the persistence of tobacco and alcohol use in the appearance of second neoplasm in patients with a head and neck cancer. A case-control study. Cancer Causes Control 2009 ; 20(5) : 645–52.
[144] Ouwens MM, Marres HA, Hermens RR. Quality of integrated care for patients with head and neck cancer : Development and measurement of clinical indicators. Head Neck 2007 ; 29(4) : 378–86.
[145] Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Thorlund K, Puhan M, Ebbert JO. Comparisons of high-dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion for smoking cessation : a systematic review and multiple treatment meta-analysis. Ann Med 2012 ; 44(6) : 588–97.
[146] Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL, Rapport de la société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. In : Paris : Elsevier ; 2013. p. 158.
[147] http://www.sante.gouv.fr/img/pdf/rapport_therapeutique_du_patient.pdf (Page consultée le 21/09/2014).
[148] Réseau de Cancérologie de l'Arc Alpin. Recueil de Pratique Professionnelle en Soins Palliatifs ; In : 2006. p. 202.
[149] Babin E. Le cancer de la gorge et la laryngectomie, La découration. Paris : L'Harmattan ; 2011. p. 21–2.
[150] www.e-cancer.fr. INCa, fiche de détection de la fragilité sociale, mai 2011 (Page consultée le 21/09/2014).
[151] Sass C, Moulin JJ, Guéguen R, et al. Le score EPICES un score individuel de précarité. Construction et évaluation du score dans une population de 197389 personnes. Bull Epidemiol Heb 2006 ; 14 : 93–6.
[152] http://www.afsos.org/-Referentiels-Nationaux-.html. Prise en charge sociale. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support, Référentiel inter régional en Soins Oncologiques de Support ; 2010.
[153] Barruel F. Du soin à la personne, Clinique de l'incertitude ». Paris: Dunod ; 2013. p. 135.

Actualisation de la recommandation de 2005 sur le suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS de l'adulte



La Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie
et de Chirurgie de la Face et du Cou

Comité d'organisation

Pr BARRY Béatrix, ORL, Paris
Dr de RAUCOURT Dominique, ORL, Caen
Pr COULOIGNER Vincent, Dr TRONCHE Sophie, Société Française d'ORL & CFC

Groupe de travail

Présidente : Pr BARRY Béatrix, ORL, Paris
Coordinateur : Dr DE RAUCOURT Dominique, ORL, Caen
Dr CHOUSSY Olivier, ORL, Rouen
Dr DESSARD-DIANA Bernadette, Oncologie, Paris
Dr HANS Stéphane, ORL, Paris
Dr LAFARGE Denis, ORL, Périgueux

Groupe de relecture

Dr BADET Jean-Michel, ORL, Besançon
Pr DUFOUR Xavier, ORL, Poitiers
Pr LACAU ST GUILY Jean, ORL, Paris
Dr METIVIER Anne Cécile, Pneumologue, Paris
Pr MORINIERE Sylvain, ORL, Tours
Pr REYT Émile, ORL, Grenoble
Pr RIGHINI Christian Adrien, ORL, Grenoble
Dr SALVAN Didier, ORL, Corbeil- Essonne

Méthodologie

Les recommandations proposées ont été classées en grade A, B ou C selon un niveau de preuve scientifique décroissant, en accord avec le guide d'analyse de la littérature et de gradation des recommandations, publié par l'ANAES (janvier 2000).

Correspondance entre l'évaluation de la littérature et le grade des recommandations
(grille adaptée score de Sackett)

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Force des recommandations
TEXTE : Argumentaire	Recommandation
Niveau 1	
Essais comparatifs randomisés de forte puissance	**Grade A**
Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
Analyse de décision basée sur des études bien menées	Preuve scientifique établie
Niveau 2	
Essais comparatifs randomisés de faible puissance	**Grade B**
Études comparatives non randomisées bien menées	
Études de cohortes	Présomption scientifique
Niveau 3	
Études cas-témoins	
Essais comparatifs avec série historique	**Grade C**
Niveau 4	
Études comparatives comportant des biais importants	Faible niveau de preuve scientifique
Études rétrospectives	
Séries de cas	
Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	
Toute autre publication (cas report, avis d'expert, etc.)	
Aucune publication	**Accord professionnel***

* En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondront à un accord professionnel.
Cette classification a pour but d'expliciter les bases des recommandations. L'absence de niveau de preuve doit inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible.
Cependant, l'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations élaborées ne sont pas pertinentes et utiles (exemple de l'efficacité de la mastectomie dans le cancer du sein, des antibiotiques dans l'angine, etc.).
D'après le *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations* ANAES, janvier 2000.

Préambule

Définition du cadre de la recommandation

La surveillance des patients traités pour un cancer des voies aéro-digestives supérieures est un élément essentiel de leur prise en charge. Cette surveillance incombe aux chirurgiens, radiothérapeutes et oncologues médicaux qui ont participé au bilan et au traitement de la maladie. Elle fait intervenir de nombreux soignants dans la rééducation et la prise en charge globale de ces patients.

Cette surveillance est jugée nécessaire par 97 % des patients interrogés [1] (niveau de preuve 4) qui sont bien conscients de l'impact péjoratif de la récidive tumorale dans leur pronostic vital. La surveillance ne se contente pas de rechercher une récidive, mais évalue le contrôle de la maladie, les séquelles douloureuses et fonctionnelles du traitement et leur prise en charge, les conséquences psychologiques et leur répercussion sur la qualité de vie, la survenue de métastases et de deuxièmes localisations. Les comorbidités, souvent associées chez ces patients, et la fréquente intoxication alcoolotabagique justifient une surveillance spécifique, coordonnée au mieux par le médecin traitant.

Ces recommandations ont été établies par un groupe d'experts dans ce domaine (groupe pluridisciplinaire comprenant des spécialistes ORL mais aussi radiothérapeutes et radiologues) Elles ont pour but de préciser les modalités de cette prise en charge à la fois à partir de l'étude de la lit-

térature et, en l'absence de données, d'établir un consensus professionnel. Elles ont été remises à jour en 2015 en tenant compte des études récentes. Les principales modifications concernent la recherche des localisations métachrones bronchiques et l'utilisation du TEP-TDM.

Dans le souci de s'intéresser à un groupe homogène de patients, il a été décidé de ne prendre en compte que les carcinomes épidermoïdes des VADS et d'exclure les cancers du cavum, des sinus de la face, des glandes salivaires et de la thyroïde.

Cette recommandation est destinée aux praticiens assurant la prise en charge de ces patients : spécialistes ORL ou maxillofaciaux, mais aussi radiothérapeutes et oncologues.

Cette recommandation est divisée en quatre parties correspondant aux quatre questions choisies par le comité d'organisation et le groupe de travail :

- Bilan carcinologique d'évaluation post-traitement : quand et comment ?
- Diagnostic des récidives locales et régionales et des localisations métachrones des VADS.
- Diagnostic des métastases et des localisations métachrones œsophagiennes et bronchiques.
- Les objectifs non carcinologiques de la surveillance.

Ce découpage qui peut paraître arbitraire correspond à la logique de la démarche clinique. Ces questions se superposent (en partie) dans le temps mais leur dissociation rend la démarche de suivi plus cohérente. Dans la conclusion, un « calendrier » de surveillance permet de situer de façon chronologique les principales recommandations.

Bilan carcinologique d'évaluation post-traitement

Date du premier bilan

L'évaluation post-thérapeutique est un volet essentiel dans la prise en charge de la maladie cancéreuse dans le but de dépister un événement cancérologique à un stade précoce pour le traiter dans les meilleures conditions à visée curative.

Dans le cadre du suivi, la première consultation après la phase thérapeutique a pour objectifs :

- d'évaluer la réponse au traitement et le stade de cicatrisation,
- de dépister une non-stérilisation, un reliquat tumoral ou ganglionnaire,
- de prévenir, détecter et traiter les complications liées aux thérapeutiques,
- d'apprécier la tolérance et de juger du retentissement à la fois physiologique et psychologique du patient une fois le traitement terminé ?
- de mettre en œuvre une prise en charge des addictions (alcool et tabac).

Cette évaluation reste difficile compte tenu des modifications anatomiques et tissulaires liées à l'intervention chirurgicale et/ou la radiothérapie.

La revue de la littérature ne retrouve aucun travail permettant de définir une date optimale pour réaliser ce premier bilan. Un certain nombre d'enquêtes rétrospectives mono- ou multicentriques donnent des recommandations suggérant un premier bilan entre 1 et 2 mois après la fin du traitement [2, 4, 7–10] (niveau de preuve 4), [3, 5, 6] (accord professionnel).

Les Standards, Options et Recommandations pour le diagnostic, le traitement et la surveillance des cancers épidermoïdes de l'oropharynx [11] (accord professionnel) précisent le calendrier de surveillance « tous les 3 mois la première année » sans définir la date du premier contrôle et soulignent l'absence d'études sur l'efficacité de la surveillance et sa fréquence en termes de qualité et de durée de vie.

Suivi en fonction des tumeurs et des traitements

Le travail rétrospectif de Cooney et al. [7] (niveau de preuve 4) sur 302 tumeurs de stades III et IV souligne l'intérêt d'un suivi mensuel les trois premiers mois pour évaluer le traitement et rassurer le patient même s'il n'y a aucun bénéfice dans la survie pour les tumeurs avancées quel que soit le site tumoral.

Pour Gellrich [10] (niveau de preuve 4), le suivi doit être précoce et intensif, mais cette étude rétrospective multicentrique sur 8077 cas de cancers de la cavité buccale qui avait pour objectif de standardiser le suivi souligne que l'observance des patients est mauvaise : 50 % de patients non revus et seulement 11 % ont un suivi mensuel dès la fin du traitement.

Haas [8] (niveau de preuve 4), à propos d'une étude rétrospective sur 603 cas de tumeurs classées T1-4 ou X, N0-1-2-3 tous sites confondus avec un suivi standardisé, mensuel la première année après traitement, souligne que le risque locorégional est maximal pour les tumeurs classées T2 à T4 et augmente selon le stade ganglionnaire quel que soit le site. Toutefois, il conclut que le stade initial de la tumeur et le site tumoral ne sont pas des bons paramètres évolutifs sauf pour les cancers glottiques. Pour l'auteur, ce suivi est le gage d'une assurance qualité ; il est plus simple

pour le patient et le praticien de standardiser cette surveillance, mais il ne constate pas de bénéfice en terme de survie.

Seul de Visscher [1] (niveau de preuve 2) sur une cohorte de 428 patients traités par chirurgie radiothérapie et chimiothérapie souligne l'intérêt d'un suivi optimal, période au cours de laquelle un traitement à visée curative peut être proposé, tous les deux mois, pour améliorer la survie. L'auteur signale moins d'événements carcinologiques chez les patients qui présentent une tumeur bien différenciée mais pas de différence significative en termes de curabilité des récidives.

Pour nombre d'auteurs, en raison du coût, il semble licite de concentrer les efforts sur l'évolution loco régionale en particulier lorsqu'un traitement de rattrapage à visée curative peut être proposée [2] (niveau de preuve 4).

Il semble donc licite de proposer un premier bilan clinique 4 à 8 semaines après la fin du traitement : une évaluation plus précoce risque d'être difficile en raison de l'œdème ou péjorative du fait de la non cicatrisation. Une évaluation trop tardive risque de méconnaître une poursuite évolutive ganglionnaire ou tumorale et entraîne un retard pour le traitement de rattrapage donc potentiellement une perte de chance pour le patient.

Quels moyens ?

Clinique

L'interrogatoire est un temps essentiel à la recherche de signes fonctionnels notamment l'apparition de douleurs traduisant une extension profonde éventuelle.

Dans ce cadre, une éducation du patient sur les signes d'alerte et une coopération étroite avec le médecin généraliste pour le dépistage sont importantes à développer [12] (accord professionnel) [13] (niveau de preuve 4). Le caractère permanent et/ou progressif d'un symptôme doit être considéré comme hautement suspect.

L'examen clinique ORL est fondamental dans toute la littérature en raison de la fréquence des échecs locorégionaux et de la nécessité d'évaluer séquelles et complications thérapeutiques. Il permettra d'évaluer avec le patient ses besoins en termes de rééducation de la voix, de la déglutition, de la mobilité des épaules et d'adapter la prise en charge diététique et le suivi des facteurs de risque.

Pour Haas, l'examen clinique permet à lui seul de détecter 60 % des événements carcinologiques [8] (niveau de preuve 4).

Pour Jortay [14] (accord professionnel), la plupart des récidives locales et/ou ganglionnaires sont suspectées voire dépistées par l'examen clinique.

Cet examen doit être méthodique et complet. La nasofibroscopie pour l'exploration du larynx et de l'hypopharynx fait partie intégrante de l'examen clinique au moindre doute. La palpation méthodique, bilatérale des aires ganglionnaires cervicales doit être systématique.

Endoscopie sous anesthésie générale

Aucune étude n'évalue l'endoscopie des voies aéro-digestives de principe lors du premier contrôle. Pour la majorité des auteurs, elle doit être guidée par les données de l'examen clinique en raison du coût et de son caractère contraignant pour le patient et de l'absence de rentabilité en termes de diagnostic en l'absence de signes d'appel.

Elle doit être réservée aux patients symptomatiques ou non examinables, dès qu'il existe une suspicion de non stérilisation du site tumoral ou dans le cadre d'essais thérapeutiques pour l'évaluation thérapeutique. Elle doit être réalisée de principe au début de l'intervention si une chirurgie ganglionnaire de rattrapage est envisagée.

La bronchoscopie et l'œsophagoscopie systématiques n'ont pas d'intérêt lors du premier bilan post thérapeutique et ne seront proposées que devant une symptomatologie évocatrice.

Imagerie

La **radiographie pulmonaire** ne fait pas partie des examens de routine pour le premier contrôle après traitement ; elle est justifiée en cas de signes d'appel.

L'**échographie cervicale** est un examen fiable, si elle est faite par un échographiste expérimenté, de réalisation aisée, non invasif et peu coûteux. Cet examen est aujourd'hui remplacé pour la surveillance ganglionnaire par la TDM [15–17] (niveau de preuve 4) [18, 19] (niveau de preuve 3).

La **TDM** dans les cancers pharyngolaryngés (étude rétrospective de 66 cas) est préconisée systématiquement dans les six premiers mois voire dès le premier mois après traitement par Hermans [20] (niveau de preuve 4). Plus performant que l'examen clinique seul notamment chez les patients irradiés, il permettrait de faire le diagnostic d'une reprise évolutive locale dans 41 % des cas.

Elle est réalisée de principe pour Preda [21] (niveau de preuve 4) dans les cancers oropharyngés traités par chirurgie avec lambeau libre (34 cas) permettant l'évaluation du lambeau (dévascularisation de l'os) ou une récidive.

L'**IRM** : son intérêt est souligné car, en cas de forte suspicion clinique, elle est plus performante que la TDM, notamment pour les tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx [22] (accord professionnel).

Pour certains, elle peut être réalisée de principe en cas de résection chirurgicale incomplète ou de traitement non chirurgical [12] (accord professionnel).

Certains auteurs [14] (accord professionnel) proposent une TDM et/ou IRM en fin de traitement puis tous les 6 mois; toutefois lorsqu'il s'agit d'un bilan de référence, pour les radiologues, un délai de 4 mois après traitement pour le premier examen paraît raisonnable compte tenu des remaniements post-thérapeutiques qui rendent l'interprétation difficile.

La **TEP-TDM** : dans les SOR (standards options recommandations) [23] (accord professionnel), l'utilisation de la TEP-TDM en cancérologie est reconnue pour la recherche des poursuites évolutives locorégionales.

Goerres [24] (niveau de preuve 4) dans une étude prospective non randomisée monocentrique sur 26 cas, stades III et IV comparés à une série antérieure, traités par radio-chimiothérapie réalise cet examen lors du premier bilan de contrôle après traitement; il permet de mettre en évidence les tumeurs résiduelles dans 9 cas/26. Sa sensibilité 91 %, sa spécificité 93 %, sa valeur prédictive positive 91 % et sa valeur prédictive négative 93 % font que l'auteur préconise la TEP-TDM de manière systématique 6 à 8 semaines après traitement, délai qu'il considère comme « optimal » dans les tumeurs de stades III et IV traitées par radio-chimiothérapie pour le dépistage des reliquats locorégionaux.

Lawson [25] (niveau de preuve 3), dans une étude prospective sur 25 cas souligne la nécessité de respecter un délai de 6 à 8 semaines après traitement initial en raison des phénomènes inflammatoires et des aspects inflammatoires qui gênent l'interprétation en raison des séquelles cicatricielles.

Lapela et Morton [26, 27] (niveau de preuve 4) soulignent son intérêt par rapport à la TDM ou à l'IRM en cas de forte suspicion clinique pour guider les biopsies.

Certains auteurs proposent une TEP-TDM de principe après la fin du traitement [26–29] (niveau de preuve 4).

Il existe actuellement un consensus pour respecter un délai minimal de 3 mois avant de réaliser une TEP-TDM [26, 30, 33-36] (niveau de preuve 4) [31, 32] (accord professionnel). D'après Lonneux et al. dans leur étude prospective portant sur 44 patients la spécificité de l'examen passe de 25 à 90 % selon que l'examen est réalisé avant ou après 12 semaines post-thérapeutiques [34] (niveau de preuve 4). Pour Abgral et al., la TEP-TDM est plus performante que l'imagerie morphologique pour le diagnostic précoce des récidives des cancers des VADS. Celle-ci doit faire partie du bilan systématique un an après la fin du traitement [37] (niveau de preuve 4). Des travaux comparatifs prospectifs sont nécessaires pour évaluer l'intérêt de la TEP- TDM dans la surveillance, pour préciser à quel moment l'examen doit être réalisé, et le bénéfice attendu pour le patient.

Il paraît souhaitable de réserver cet examen coûteux dans le cadre de protocoles randomisés pour une évaluation prospective sur de larges séries.

Cet examen semble intéressant pour caractériser une adénopathie persistante sur la TDM car il a une bonne valeur prédictive positive : dans l'étude de Keski-Säntti et al. portant sur 88 patients en fin de traitement par radiothérapie, il n'y a pas de faux positif dans l'évaluation des reliquats ganglionnaires et la valeur prédictive négative est de 93 % [38] (niveau de preuve 4).

La **TDM thoracique ou thoraco-abdominale** est à réserver aux patients symptomatiques [3] (accord professionnel) ou en poursuite évolutive [28] (niveau de preuve 4).

Biologie

Les examens biologiques ne font l'objet d'aucun consensus dans la littérature au stade du premier bilan.

À ce jour, aucun marqueur sérique n'a fait la preuve de son intérêt dans le suivi.

Recommandation 1

Il est recommandé d'effectuer le premier bilan clinique dans un délai de 4 à 8 semaines après la fin du traitement (Accord professionnel).

Il comporte un examen clinique précis et complet comportant un interrogatoire détaillé à la recherche de signes fonctionnels, un examen des VADS avec nasofibroscopie, la palpation de la cavité buccale et de l'oropharynx et la palpation des aires ganglionnaires cervicales (Accord professionnel).

Il est recommandé d'effectuer une endoscopie des VADS sous anesthésie générale chez les patients symptomatiques et si l'examen clinique est douteux ou incomplet (Accord professionnel).

Il est recommandé de ne pas faire de dosage de marqueurs biologiques pour la recherche de métastases (Grade A).

Il est recommandé de faire un bilan d'imagerie par TDM et/ou IRM, 3 mois après la fin du traitement si on souhaite une imagerie de référence ou si l'examen clinique est difficile et plus particulièrement en cas de traitement non chirurgical (Accord professionnel).

La TEP-TDM est optionnelle. Elle est indiquée pour caractériser une adénopathie clinique ou radiologique persistante (Accord professionnel).

Il est recommandé d'éduquer le patient aux mesures hygiéno-diététiques nécessaires et de l'accompagner pour la suppression des facteurs de risque (Accord professionnel).

Diagnostic des récidives locales et régionales et des localisations métachrones des VADS

Récidives locales et régionales

Le diagnostic des récidives locales et ganglionnaires ainsi que des deuxièmes localisations dans les cancers des VADS est un enjeu essentiel de la surveillance des patients traités pour un cancer ORL. Cette surveillance doit être particulièrement active chez les patients les plus à risque mais surtout chez les patients qui pourront bénéficier d'une thérapeutique curative.

Le diagnostic précoce des récidives locorégionales qui débute 6 mois après la fin du traitement initial a pour but de proposer un traitement curatif [39] (niveau de preuve 2). Il est admis que la récidive locale favorise la récidive ganglionnaire qui, elle-même, favorise l'apparition de métastases [40, 41] (niveau de preuve 4).

Lorsque le diagnostic de récidive est réalisé très précocement, il permet un traitement curatif et une amélioration de la survie [40, 42] (niveau de preuve 4), [43] (niveau de preuve 2).

Délai de survenue des récidives locales

Le taux de récidives locorégionales des cancers des VADS traités dans un but curatif varie de 15 à 35 % selon les études. Ces récidives sont plus souvent locales, dans environ deux tiers des cas, que ganglionnaires. Les récidives surviennent dans la très grande majorité (plus de 90 % des cas) pendant les 3 ans qui suivent le traitement de la tumeur initiale [39] (niveau de preuve 2), [44] (niveau de preuve 2), [40] (niveau de preuve 4), [45, 46] (niveau de preuve 4). Dans une étude rétrospective, de Raucourt trouve un taux cumulé de récidives diagnostiquées de 21 % à 2 ans et de 25 % à 3 ans [47] (niveau de preuve 4).

Facteurs de risque de la récidive locale

Caractéristiques de la tumeur initiale

Le risque de récidive locale et régionale est essentiellement lié aux caractéristiques de la tumeur prise en charge initialement (localisation tumorale et stade tumoral, histologie de la tumeur) et des modalités thérapeutiques (abstention de traitement des aires ganglionnaires, chirurgie ou radiothérapie exclusive, limites d'exérèse en cas de traitement chirurgical).

Les tumeurs de la muqueuse pharyngée ont un taux de récidive plus élevé que les tumeurs du larynx. Ainsi, dans une étude rétrospective portant sur 428 patients, [44] (niveau de preuve 2) retrouve des taux d'événements tumoraux (récidive, métastases ou deuxième localisation tumorale) de respectivement 60 %, 50 %, et 40 % pour des tumeurs initiales situées au niveau du pharynx, de la cavité buccale et du larynx. Boysen [39] (niveau de preuve 2) et Haas [40] (niveau de preuve 4) ont des résultats contradictoires avec un taux de récidives locales similaires quelle que soit la localisation tumorale initiale. Le taux de récidive est plus bas pour les petites tumeurs classées T1. Les tumeurs classées N0 ont peu de récidives ganglionnaires, alors que le taux de récidives ganglionnaires est particulièrement élevé pour les tumeurs initialement N3, [40] (niveau de preuve 4).

Sur le plan histologique

Les carcinomes épidermoïdes bien différenciés auraient un taux inférieur de récidive locale [44] (niveau de preuve 2).

Les tumeurs opérées en limites d'exérèse positives ont un risque significativement plus élevé de récidive locale [48] (niveau de preuve 4).

Les tumeurs avec engainements périnerveux seraient plus à risque de récidive locale [49] (niveau de preuve 4).

Les tumeurs HPV+ répondent mieux au traitement avec moins de récidives locales et ont donc un meilleur pronostic [50] (niveau de preuve 2). Le principal facteur de risque de récidive locale chez les patients porteurs d'un cancer HPV+ de l'oropharynx est le tabagisme. Dans une étude prospective portant sur 124 patients ayant une tumeur avancée de l'oropharynx, Maxwell et al. [51] (niveau de preuve 2) ont observé un taux de récidives tumorales chez les patients HPV+ de 6 % chez les non-fumeurs, 20 % chez les anciens fumeurs, 35 % chez les fumeurs non sevrés et un taux de récidives de 50 % chez les patients HPV-.

Quels sont les patients qui peuvent bénéficier d'un diagnostic précoce des récidives, en termes de survie ?

Les chiffres de survie des patients chez qui une récidive ou une deuxième localisation est découverte sont particulièrement bas (16 % à 5 ans dans l'étude de Haas) [40] (niveau de preuve

4). Lorsque la récidive survient chez des patients ayant une tumeur avec un stade avancé (stades III et IV), le traitement de rattrapage n'est curatif que dans environ 5 % des cas [52] (niveau de preuve 4). Le délai de la récidive par rapport au traitement de la tumeur initiale n'est pas corrélé à la survie [53] (niveau de preuve 2). Dans l'étude rétrospective de Flynn et al. [49] (niveau de preuve 4) portant sur 223 patients porteurs de cancers des VADS de stade III ou IV, 49 patients ont présenté une récidive locorégionale. Seulement 28/49 patients ont pu bénéficier d'un traitement de rattrapage avec une survie sans récidive à 2 ans de 28 % (14/49 patients).

Les patients qui ont été pris en charge initialement pour un cancer du larynx (notamment le plan glottique) ont plus de chance de survie en cas de seconde tumeur (métachrone) mais cela est lié au fait qu'il s'agit souvent de tumeurs T1 ou T2 N0 dont le traitement initial a été chirurgical exclusif permettant un rattrapage chirurgical éventuellement associé à une radiothérapie [40] (niveau de preuve 4). De Visscher [44] (niveau de preuve 2) trouve des résultats similaires avec une chance de survie importante pour les récidives chez les patients présentant des tumeurs de stade I ou II par rapport aux stades III et IV. Ceci est particulièrement vrai pour les tumeurs du plan glottique. Le traitement des récidives du cancer du larynx approche 85 % de succès contre 35 % pour les autres sites [54] (niveau de preuve 2).

Pour les tumeurs de stades III et IV du larynx, Davidson constate sur une série de 108 patients opérés après échec d'une radiothérapie exclusive, que le pronostic en terme de survie est corrélé au stade TNr de la récidive et non au stade tumoral initial. L'étude statistique montre que le stade rN est plus important que le stade rT [53] (niveau de preuve 2). Cette étude confirme donc que le diagnostic précoce de la récidive influe sur la survie.

Tous les auteurs constatent que la réussite du traitement de rattrapage des tumeurs n'est élevée que pour les patients ayant bénéficié d'un traitement initial unimodal. Ils recommandent une surveillance intensive chez les patients pour lesquels une seule thérapeutique a été utilisée car ils peuvent bénéficier en cas de récidive d'une thérapeutique à visée curative [39] (niveau de preuve 2), [40] (niveau de preuve 4).

Apport de l'examen clinique systématique dans la recherche des récidives

Il est préférable que la surveillance clinique régulière soit réalisée par un médecin spécialiste des VADS car il possède tous les éléments pour apprécier l'évolution de ces tumeurs.

Le diagnostic de la récidive est posé lors d'une consultation systématique ou provoquée par le patient. Mais selon De Visscher [44] (niveau de preuve 2) 20 % des patients ayant une récidive locale ne présentent aucun symptôme clinique. Les auteurs insistent sur la nécessité d'un suivi systématique par rapport à un suivi sur des consultations spontanées. En effet, un traitement à visée curative est plus souvent possible pour les lésions asymptomatiques (64 %) que pour les lésions symptomatiques dépistées lors du suivi programmé (34 %), ou pour une consultation provoquée par le patient (40 %) [44] (niveau de preuve 2). Dans l'étude de Boysen [39] (niveau de preuve 2), les tumeurs sont plus souvent dépistées sur un symptôme (61 %) que par un examen systématique (39 %) mais il n'y a pas de différence significative en termes de survie. Pour Haas [40] (niveau de preuve 4), les récidives ou les deuxièmes localisations sont diagnostiquées dans 60 % des cas lors d'examens de contrôle, et dans 40 % des cas lorsque la consultation est provoquée par une plainte fonctionnelle. Pour Ritoe [43] (niveau de preuve 2), dans une étude sur 402 cancers du larynx, la survie est la même que les récidives soient asymptomatiques, dépistées lors d'une visite systématique ou lors d'une consultation provoquée par le patient. L'auteur constate que le caractère asymptomatique des tumeurs est plus lié à leur localisation qu'à leur taille. Flynn et al. [49] (niveau de preuve 4) sur une série rétrospective sur 223 patients montre que les récidives sont diagnostiquées dans 37 % des cas lors d'examens de contrôle, et dans 63 % des cas lorsque la consultation est provoquée par une plainte fonctionnelle. La survie est similaire quel que soit le mode de découverte.

Pour de Visscher [44] (niveau de preuve 2), le taux de découverte des récidives tumorales est de 1 pour 34 consultations de routine alors qu'il est de 1 sur 3 consultations provoquées.

Ritoe évalue à seulement 2 % les consultations « rentables » en termes de diagnostic de récidive tumorale [43] (niveau de preuve 2).

La surveillance post-thérapeutique, à la recherche de récidive, doit donc être organisée avec des consultations systématiques mais doit permettre, chez des patients informés, la possibilité de consultations supplémentaires en cas de survenue de symptômes pouvant évoquer une récidive.

Apport de l'examen endoscopique dans la recherche des récidives

La panendoscopie sous anesthésie générale n'est pas intégrée systématiquement dans le schéma de surveillance des carcinomes épidermoïdes des VADS. Il n'existe

aucune étude dans la littérature sur l'évaluation de son intérêt. Pour la plupart des auteurs, elle est programmée en fonction de la symptomatologie fonctionnelle et/ou des résultats de l'examen clinique [55, 56] (accord professionnel).

Il est préférable de réaliser préalablement à l'endoscopie une imagerie afin de guider les biopsies et d'éviter les fausses images.

Apport des examens biologiques

Il n'existe pas de marqueurs biologiques spécifiques pour le diagnostic et le suivi des cancers des VADS si on exclut le cavum.

Apport de l'imagerie

Apport de la TDM dans la recherche des récidives locales et ganglionnaires

Hermans s'intéresse au TDM dans le dépistage des récidives des cancers du pharyngolarynx chez des patients ayant bénéficié d'un traitement de préservation d'organe [57] (niveau de preuve 4). La TDM permet de détecter 40 % de récidives plus précocement que l'examen clinique et nasofibroscopique probablement car les récidives sont initialement sous muqueuses. Une imagerie de référence va permettre la comparaison lorsqu'il existe une image résiduelle sur le bilan d'évaluation post-thérapeutique. Il est ainsi indispensable de réaliser une surveillance par imageries successives, afin d'en déterminer l'évolutivité et de discuter l'opportunité d'autres investigations diagnostiques ou thérapeutiques.

Dans une étude rétrospective récente, Jung et al. [46] (niveau de preuve 4) dans une population de 520 patients présentant des tumeurs de tous stades observent 95 récidives locales ou loco-régionales. La rentabilité des visites est de 1 récidive observée pour 79 visites, dont 53 % sont diagnostiquées par le médecin, 25 % par le patient et 23 % par des examens d'imagerie systématiques faits chez les patients ayant eu un traitement multi modal (chirurgie et radiothérapie ou radio-chimiothérapie) pour des tumeurs avancées. Dans cette étude, les patients qui ont bénéficié d'un geste chirurgical ont moins de récidives locales. Les récidives régionales et les métastases sont plus souvent détectées par les examens complémentaires alors que les récidives locales le sont plus souvent par le spécialiste d'organe. Peu d'équipes font une surveillance systématique par imagerie, mais celle-ci peut se discuter :

- pour des patients pour lesquels il reste une technique curative (préservation d'organe);
- chez les patients dont la surveillance clinique et endoscopique est difficile (séquelles de radiothérapie, patient ayant un réflexe nauséeux important ou très pusillanime).

Apport de la TEP-TDM dans la recherche de récidives locale et ganglionnaire

De plus en plus d'équipes étudient l'intérêt de la TEP-TDM dans le suivi des cancers des VADS. Lapela [58] (niveau de preuve 2) rapporte une série de 56 patients ayant bénéficié d'une TEP (sans TDM) en moyenne 7 mois après un traitement curatif pour une suspicion clinique de récidive tumorale. La sensibilité de la TEP a été de 95 % et la spécificité de 84 %. Les auteurs recommandent d'utiliser la TEP dans les cas difficiles où il existe une suspicion de tumeur avec biopsie négative ou lorsque le bilan n'explique pas les symptômes du patient, surtout si la TDM ou l'IRM ne sont pas contributifs. Tombu [59] (niveau de preuve 3) sur une série de 36 patients présentant un cancer des VADS traité le plus souvent par radiothérapie rapporte une plus grande sensibilité de la TEP-TDM (94 %) par rapport à la clinique et à la radiologie morphologique dans le dépistage des récidives tumorales et des deuxièmes localisations. Il observe une moins bonne spécificité de la TEP-TDM. Dans la détection de masses ganglionnaires la TEP-TDM est en revanche peu sensible (65 %) avec un taux élevé de faux négatifs. Lawson [60] (niveau de preuve 3) sur une série prospective de 25 patients montre une sensibilité de la TEP de 94 % contre 69 % pour l'IRM et la TDM et une spécificité de 67 % contre 44 % pour l'imagerie morphologique.

Les études qui utilisent la TEP-TDM de manière systématique dans le suivi des patients montrent qu'il y a environ 30 % des patients qui ont un événement tumoral à un an de la surveillance (récidive locale et /ou ganglionnaire avec ou sans métastases) [61] (niveau de preuve 4) [62, 63] (niveau de preuve 2). Dans une étude rétrospective portant sur 388 patients qui ont une TEP tous les

3 mois, Beswick montrent que la TEP n'a plus d'intérêt au-delà de 2 ans après la fin du traitement car 95 % des récidives surviennent avant 24 mois [61] (niveau de preuve 4). Un nombre important de récidives (66 %) sont diagnostiquées sur la TEP chez des patients asymptomatiques [61] (niveau de preuve 4). Dans l'étude prospective d'Abgral et al., où la TEP est faite à un an de la fin du traitement, la sensibilité est de 100 % et la spécificité de 85 % [62] (niveau de preuve 2).

Dans une étude récente de la même équipe, une TEP-TDM a été pratiquée 6 mois après la fin du traitement chez 116 patients asymptomatiques [64] (niveau de preuve 2). Il est retrouvé 19 % de récidives, avec une sensibilité et une spécificité de 96 et 87 % et une valeur prédictive négative de 99 %. Seuls 4 patients parmi les 22 en situation de récidive ont pu bénéficier d'un traitement de rattrapage ce qui montre l'intérêt limité de l'investigation systématique par un examen coûteux.

Dans une méta-analyse portant sur 55 études et plus de 2 355 patients, Gupta et al. montrent le caractère insuffisant de la valeur prédictive positive de la TEP-TDM (58 %). Par contre, la très bonne valeur prédictive négative de cet examen (95 %) permet de limiter les examens invasifs lorsque l'examen est négatif [65] (niveau de preuve 1).

La TEP-TDM n'est pas encore un examen de routine dans le suivi des récidives locales et régionales des cancers des VADS. Elle est actuellement recommandée dans les cas difficiles où il existe une suspicion de tumeur avec biopsie négative ou lorsque le bilan n'explique pas les symptômes du patient, surtout si la TDM ou l'IRM ne sont pas contributives. Il doit être effectué à distance des biopsies pour éviter les faux positifs.

Seule une étude prospective, avec évaluation de la survie et étude médico-économique, permettra de préciser la place de la TEP-TDM dans le suivi des patients qui présentent un cancer des VADS. Il faut préciser quels patients doivent en bénéficier ainsi que le délai et la fréquence des examens après le traitement.

Recommandation 2
Il est recommandé de rechercher pendant les 3 premières années une récidive loco-régionale (Accord professionnel).

Localisations métachrones dans les VADS

Les populations à risque de deuxième localisation

Tous les patients présentant un cancer des VADS sont généralement considérés comme ayant un risque important de deuxième cancer. La plupart des études évalue ce risque entre 2 et 4 % par an, voire 6 % [66] (niveau de preuve 4) et ce, durant une longue période après le traitement initial (10 ans voire plus), ce qui en fait un facteur majeur du pronostic. Alors que dans les trois premières années, le risque essentiel est la récidive locorégionale, passé ce délai, la surveillance doit se focaliser sur le dépistage d'une deuxième localisation dont le risque ne décroît pas dans le temps [47] (niveau de preuve 4). Le risque annuel de cancer métachrone est en effet de 3 à 6 %, toutes localisations confondues. Les deuxièmes localisations métachrones des VADS sont observées jusque 15 ans après le traitement de la tumeur initiale (taux cumulé de 56 % à 15 ans) selon une courbe linéaire sans diminution avec le temps [47] (niveau de preuve 4). Les localisations des VADS étant accessibles à l'examen clinique, même au stade asymptomatique dans 60 % des cas pour Haas [40] (niveau de preuve 4), une surveillance prolongée à la recherche des cancers métachrones semble donc nécessaire.

Cependant, certains patients présentent des risques plus élevés dont il faudra tenir compte pour le suivi.

Risque lié au terrain

Le tabac et l'alcool sont des facteurs de risque importants de cancer des VADS retrouvés dans toutes les études. Schwartz et al. en 1994, sur 851 cas, démontre que le tabac et l'alcool favorisent la survenue d'un deuxième cancer [67] (niveau de preuve 2). Dans une étude, Leon retrouve aussi que, parmi les paramètres épidémiologiques, seuls les antécédents de tabagisme influent dans le risque d'apparition d'un deuxième cancer : ce risque est 1,6 fois supérieur chez les fumeurs comparé aux non-fumeurs [68] (niveau de preuve 4). Les avis sont également unanimes sur l'incidence de l'arrêt de l'intoxication du tabac et la survenue d'un deuxième cancer : Moore en 1971 a montré la diminution du risque après arrêt du tabac [69] (niveau de preuve 2) et Murakami en 1999 insiste sur l'arrêt du tabac et de l'alcool comme meilleure prévention des deuxièmes localisations [70] (niveau de preuve 4).

Risque lié à la localisation tumorale

La localisation de la tumeur initiale a une influence sur le site des deuxièmes localisations.

Les cancers de l'oropharynx et de la cavité buccale sont ceux pour lesquels les deuxièmes localisations sont les plus fréquentes Haughey en 1992 [66] (niveau de preuve 4). Grau en 1997 retrouve chez 1 355 patients un taux de deuxièmes localisations des VADS équivalent au taux de localisations tumorales secondaires extra-ORL (poumon + œsophage). Barbone en 1996 en retrouve un taux plus élevé lorsque la tumeur initiale se situait dans la cavité buccale [71–73] (niveau de preuve 2).

Haughey en 1992, dans une méta-analyse portant sur 3 706 patients, confirme ces résultats puisqu' il retrouve que les deuxièmes localisations représentent respectivement 67 %, 53 %, 43 % et 30 % des localisations métachrones de l'oropharynx, la cavité buccale, l'hypopharynx et du larynx. Ces taux sont inversés pour les deuxièmes cancers pulmonaires [71] (niveau de preuve 2).

Risque lié aux caractéristiques de la tumeur

Le stade tumoral ne semble pas avoir d'influence sur la survenue d'un deuxième cancer.

Il en est de même pour le type histologique.

Les limites d'exérèse sont un critère essentiel dans la survenue de récidives locales. Par contre, il n'est pas prouvé qu'elles aient une incidence sur les deuxièmes localisations.

Le statut ganglionnaire n'apparaît pas comme un facteur déterminant.

McGarry, en 1992, dans une étude portant sur 518 patients, n'a retrouvé aucun facteur de risque de deuxième cancer lié aux caractères de la tumeur. Le seul élément significatif est le sexe, le risque étant 2 fois plus important chez l'homme [74] (niveau de preuve 4).

Le statut HPV : les patients qui présentent une tumeur oropharyngée, depuis les années 1990 et la survenue de tumeurs liées à HPV, ont moins de risque de présenter une deuxième localisation tumorale [75] (niveau de preuve 2). Deux études rétrospectives montrent que les patients porteurs d'une tumeur oropharyngée HPV + ont un risque significativement moins important de développer une deuxième tumeur [76, 77] (niveau de preuve 4) que les patients HPV-. Dans l'étude de Peck et al. [77] (niveau de preuve 4), aucun (0/34) des patients non-fumeurs traités pour un cancer de l'oropharynx HPV + n'a présenté une deuxième localisation tumorale des VADS dans les 5 ans suivant le traitement de la tumeur initiale.

Risque lié au traitement

Dans les études prospectives comparant radiothérapie et radio-chimiothérapie concomitante après chirurgie, le taux de deuxièmes localisations est similaire quelles que soient les modalités de traitement [78–80] (niveau de preuve 1).

L'influence de ces traitements sera essentielle sur les possibilités thérapeutiques qui pourront être mises en œuvre pour le deuxième cancer.

Recommandation 3

- Il est recommandé de rechercher pendant les 3 premières années une récidive loco-régionale (grade A).
- La surveillance comporte des consultations systématiques avec l'éducation du patient sur les signes qui doivent provoquer une consultation anticipée (grade A).
- La surveillance doit être plus intensive chez les patients qui peuvent bénéficier d'un deuxième traitement à visée curative (grade A).
- Il n'y a pas lieu de doser en routine les marqueurs tumoraux sériques chez les patients présentant un cancer des VADS (grade A).
- Le scanner et/ou l'IRM ne sont pas systématiques mais orientés par la clinique. Pour les patients difficiles à surveiller cliniquement et chez lesquels il reste une possibilité thérapeutique à visée curative, une imagerie est souhaitable.
- Le TEP-scanner n'est pas un examen de routine dans le suivi des récidives locales et régionales des cancers des VADS. Il est recommandé dans les cas difficiles, surtout si le scanner ou l'IRM ne sont pas contributifs (grade B).
- La recherche de localisations métachrones des VADS repose sur l'examen clinique. Ce risque persiste à vie chez les patients alcoolo-tabagiques. L'imagerie et l'endoscopie sous anesthésie sont indiquées au moindre doute (consensus professionnel).

Quels patients doivent bénéficier d'un diagnostic précoce des deuxièmes localisations d'un cancer des VADS ?

Tous les malades à risque doivent bénéficier d'un diagnostic précoce. En effet les deuxièmes localisations des VADS sont les plus fréquentes (50 % des localisations métachrones dans toutes les études), les plus faciles à diagnostiquer puisqu'accessibles à l'examen clinique, et ont le meilleur pronostic : 20 % de survie contre 3 % pour l'œsophage et 2 % pour le poumon dans l'étude de Schwartz [66] (niveau de preuve 2). Seuls les malades n'ayant jamais été fumeurs et/ou buveurs pourront être exclus de cette surveillance [67, 73, 81] (niveau de preuve 2).

Plusieurs études ont évalué l'intérêt d'une surveillance systématique des cancers des VADS en rapportant au nombre de consultations le nombre d'événements dépistés et l'impact en matière de survie. Les résultats sont discordants et les avis divergent.

- Boysen publie en 1992 les résultats d'une étude prospective sur 661 patients : 7813 consultations ont permis de dépister 220 événements (1/36) ; 39 % de ces malades étaient asymptomatiques. Pour les deuxièmes localisations (60 cas) seulement 5 (8 %) ont été dépistées lors de l'examen clinique d'une visite systématique. Le « taux de survie par consultation » s'établit de 1/89 pour le larynx à 1/160 pour le pharynx. Au vu de ces résultats, Boysen relativise l'intérêt de la surveillance systématique et insiste sur l'éducation des patients en les incitant à consulter devant tout signe anormal [39] (niveau de preuve 2).
- De Visscher, en 1994, dans son étude portant sur 428 patients ne partage pas ce point de vue. Même si le taux d'événements dépistés par consultation (1/34) est identique, il remarque que la survie après dépistage précoce d'un événement est meilleure que lorsque le patient est revenu consulter pour des symptômes [44] (niveau de preuve 4). Il juge la surveillance indispensable pour un dépistage précoce ainsi que pour le suivi psychologique.

En définitive, même si le bénéfice en matière de survie n'est pas établi, il paraît licite de proposer aux patients les plus à risque selon les critères évoqués plus haut une recherche des cancers métachrones. Ceci est d'autant plus vrai pour les deuxièmes localisations des VADS car elles sont les plus accessibles à un traitement curatif.

La consultation de surveillance

La consultation de surveillance permet de faire le diagnostic des tumeurs T1 ou T2 des VADS. Cependant la taille des tumeurs asymptomatiques dépistées lors des visites programmées n'est pas statistiquement plus petite que celle des tumeurs symptomatiques et la survie des patients est identique [47] (niveau de preuve 4), [43] (niveau de preuve 2).

C'est pourquoi certains auteurs comme Boysen remettent en cause l'intérêt des visites systématiques et insistent sur l'éducation des patients : savoir s'alarmer et consulter rapidement devant tout signe anormal [39] (niveau de preuve 2).

Apport de l'examen endoscopique dans la recherche des deuxièmes localisations des VADS

Pour la grande majorité des auteurs, la panendoscopie sous anesthésie ne fait pas partie d'un schéma de suivi systématique. Elle n'est pratiquée que lorsqu'elle est motivée par un doute diagnostique, un symptôme ou pour permettre une biopsie (consensus professionnel).

Seules 2 études préconisent des panendoscopies systématiques sans en démontrer l'efficacité et donc l'intérêt : 1/an pour Di Martino [65] (niveau de preuve 4), et même 2/an pour Narayana [81] (niveau de preuve 2).

Examens biologiques

Dans l'état actuel de nos connaissances, les marqueurs tumoraux sériques sont peu sensibles dans le diagnostic et le suivi des cancers des VADS.

Imagerie

L'imagerie doit être orientée par l'examen clinique. En effet les localisations purement muqueuses sont mal visualisées lors de la TDM et à l'IRM. La TEP-TDM a surtout un intérêt dans la recherche des récidives et apparaît peu rentable dans la détection des deuxièmes cancers. En effet le nombre d'événements est rare (5 % à 6 mois et 4 % à un an) et l'examen a une sensibilité de 29 % à 3-6 mois et de 80 % à 1an. Dans l'étude de Kim et al. qui seuls rapportent des deuxièmes cancers (métachrones), la plupart ne sont pas forcément liés au problème du tabac (cavum, thyroïde, prostate, estomac) et sont donc pour certains des découvertes fortuites. Avec une incidence annuelle des deuxièmes localisations de 4 %, cela pose le problème du coût d'un tel « dépistage » [62] (niveau de preuve 2).

Recherche des métastases et des localisations métachrones œsophagiennes et bronchiques

Données épidémiologiques concernant les localisations métachrone bronchopulmonaires et œsophagiennes

Une localisation néoplasique est dite métachrone d'un cancer des VADS lorsque son diagnostic est porté au moins six mois après le diagnostic de ce dernier.

En deçà, la localisation est dite synchrone [82, 83] (accord professionnel) [84].

Les patients traités pour un carcinome des VADS sont exposés à :

- une rechute locorégionale de leur maladie ;
- un second cancer.

Schématiquement, on peut distinguer 2 périodes :

- les 2 ou 3 premières années qui suivent le traitement de la première localisation où le risque de rechute locorégionale et de métastase est maximal ;
- au-delà de cette période où le risque de second cancer (cancer métachrone) est plus important. Ce second cancer peut survenir, en premier lieu, au niveau des VADS ou à distance avec 2 sites privilégiés que sont les poumons et l'œsophage [84, 85] (niveau de preuve 2).

Le risque d'un second cancer est plus important chez les patients qui poursuivent un tabagisme actif et une intoxication éthylique après traitement de la tumeur des VADS [83, 86, 87] (niveau de preuve 4), [84] (niveau de preuve 2). Même s'il est moindre, ce risque persiste après l'arrêt du tabagisme, comme en atteste la persistance en nombre élevé de lésions prénéoplasiques d'un grade élevé (dysplasie sévère dont 40 à 80 % vont évoluer vers une lésion invasive/carcinome *in situ*) découvertes en bronchoscopie chez les sujets sevrés de leur tabagisme [88, 89] (niveau de preuve 4), [90] (niveau de preuve 2). Ce risque ne doit pas être pris en compte chez les patients n'ayant jamais fumé [83, 87] (niveau de preuve 4) [90] (niveau de preuve 2).

Le risque de deuxième localisation métachrone dans le suivi des cancers des VADS est bien connu [84, 85], (niveau de preuve 2) [91], (niveau de preuve 3) [83, 87, 92–97], (niveau de preuve 4) avec une fréquence annuelle de 3 à 7 %.

Il n'est pas retrouvé de corrélation entre le stade tumoral ORL initial et la fréquence de survenue d'une localisation métachrone.

La localisation initiale laryngée augmente le risque de localisation métachrone bronchopulmonaire [84] (niveau de preuve 2), [86] (niveau de preuve 4).

La localisation initiale dans la cavité buccale ou pharyngée est plus souvent associée à une localisation œsophagienne.

Le risque perdure avec le temps [86, 95, 96] (niveau de preuve 4)

L'incidence annuelle moyenne des localisations métachrones œsophagiennes est de 2,3 % (de 0,6 à 4,7 %) [98, 99] (niveau de preuve 4). Les écarts d'incidence sont le fait de la variabilité du nombre de malades suivis, du temps de suivi, et de l'inhomogénéité des facteurs de risque (localisation de la tumeur initiale).

Le risque de cancer œsophagien chez un patient traité pour un cancer des VADS est 15 à 20 fois supérieur à celui de la population générale [100, 101] (niveau de preuve 4).

Le délai d'apparition se situe entre 1 et 5 ans pour 58 % des cas, entre 6 et 10 ans pour 25 % et 17 % au-delà de 10 ans [84] (niveau de preuve 2), [86, 102] (niveau de preuve 4).

La localisation au 1/3 moyen de l'œsophage est la plus fréquente [98] (niveau de preuve 4) mais plusieurs localisations ne sont pas rares 27,3 % [103] (niveau de preuve 4).

L'âge : la prévalence entre 50 et 60 ans correspond à l'âge moyen de survenue des cancers des VADS et au temps moyen d'apparition de la localisation œsophagienne métachrone.

D'autres facteurs semblent rentrer en compte sans que leur rôle soit clairement établi :

- facteurs génétiques ;
- facteurs diététiques ;
- le sexe masculin est plus exposé que le sexe féminin [104] (accord professionnel) [90] (niveau de preuve 2).

Cancers des VADS et métastases

Incidence

L'incidence moyenne des métastases dans le suivi des cancers des VADS est de 11,8 % (3-20,5 %), ce qui est proche des 11 % rapportée par Merino dans la plus grosse série clinique (5019 patients) publiée à ce jour [105–108] (niveau de preuve 4) ; [109] (niveau de preuve 2) [110–112] (niveau de preuve 4). Le taux de métastases est probablement beaucoup plus important que celui observé en clinique d'après les observations faites sur les études autopsiques [113] (niveau de preuve 4).

Localisations et types d'atteinte

Les organes les plus fréquemment affectés sont par ordre décroissant : le poumon, le squelette osseux et le foie [105–108, 112, 114]) (niveau de preuve 4). Dans 80 % des cas, il existe un seul site métastatique : le poumon [107, 111] (niveau de preuve 4). Les localisations osseuses et hépatiques isolées sont exceptionnelles et sont dans 97 % des cas associées à des localisations pulmonaires [106, 107] (niveau de preuve 4).

Délai d'apparition

Quatre-vingt-cinq pour cent des métastases sont diagnostiquées dans les 2 ans qui suivent le diagnostic de la tumeur initiale. À l'exception de quelques publications, l'apparition de métastases au-delà de 3 ans est exceptionnelle [88, 105, 106, 109, 115] (niveau de preuve 4). La médiane d'apparition du premier site métastatique est de 10 mois [112, 115] (niveau de preuve 4).

La découverte d'une métastase tardive doit faire rechercher un autre cancer primitif (accord professionnel).

Facteurs influents dans l'apparition des métastases

Dans 50 % des cas, les métastases apparaissent alors qu'il persiste une évolution locorégionale [88, 105, 106, 113] (niveau de preuve 4). Si la localisation, la taille et le degré de différenciation histologique de la tumeur sont encore l'objet de discussions quant à leur implication dans la survenue de métastases, la quasi-totalité des auteurs s'accordent pour dire qu'il existe un rapport significatif entre le statut ganglionnaire et l'incidence des métastases [105–108, 112, 115–117] (niveau de preuve 4).

Le risque de métastases augmente [107, 117] (niveau de preuve 4) si :

- il existe plus de 3 ganglions cervicaux (N2b ou c) ;
- il existe des ganglions métastatiques bilatéraux (N2c) ;
- la taille du (ou des) ganglions est ≥ 6 cm (N3) ;
- le ou les ganglions sont bas situés dans le cou ;
- il existe une ou plusieurs ruptures capsulaires et/ou des emboles lymphatiques et périnerveux à l'analyse histologique.

Le carcinome basaloïde squameux (BSCC pour *Basaloïd squamous cell carcinoma* pour les Anglo-Saxons) est corrélé à une fréquence élevée de métastases. Elles représentent la première cause de mortalité de ce type histologique et sont responsables de 45 à 65 % des cas de décès en fonction des publications. Les deux plus grandes séries cliniques cas-témoin de carcinome basaloïde squameux publiée à ce jour sont celle de Winzenburg à propos de 40 cas [100, 101] (niveau de preuve 4) et celle de Soriano à propose de 62 patients (niveau de preuve 4).

Examens complémentaires adaptés au diagnostic

La radiographie pulmonaire reste l'examen le plus demandé pour la recherche de métastases pulmonaires. Sa sensibilité oscille entre 20 et 50 % et sa spécificité entre 90 et 98 % en fonction des publications [89, 106, 107] (niveau de preuve 4). Elle est source de nombreux faux négatifs ; ceci tient au fait que les lésions pulmonaires métastatiques sont, pour l'essentielles, périphériques, localisation où la radiographie pulmonaire est la moins performante. La TDM thoracique est un examen sensible, mais sa spécificité est faible, de l'ordre de 30 % [89, 115, 116, 118] (niveau de preuve 4). De nombreuses images nodulaires sont détectées par la TDM ; pour autant il ne s'agit pas toujours de lésions malignes. Elles peuvent correspondre, par exemple, à des foyers infectieux tout particulièrement s'il existe des troubles de la déglutition. La TEP-TDM peut préciser si un nodule est « métaboliquement actif » ce qui, remis dans son contexte, peut être contributif au diagnostic de métastase [110] (niveau de preuve 4). Toutefois cet examen ne permet pas la distinction entre une métastase et un foyer infectieux, les 2 pathologies étant à l'origine d'une hyperfixation du traceur. Néanmoins il s'agit d'un examen très performant dans la recherche de localisations secondaires, où qu'elles soient situées, avec une sensibilité de 91 % et une spécificité de 93 % [110] (niveau de preuve 4).

Les nodules isolés infracentrimétriques lors de la TDM peuvent faire l'objet d'une surveillance scanographique (TDM à 3 mois). En cas d'évolutivité ou pour un nodule supracentimétrique, une TEP-TDM, une ponction sous TDM voir une exploration chirurgicale pourront être proposées.

La recherche des métastases osseuses ne sera effectuée qu'en cas de douleurs ou d'hypercalcémie. Les examens de base sont la radiographie standard et la TDM, voire l'IRM. Une scintigraphie osseuse sera demandée devant une hypercalcémie isolée. Le risque de compression nerveuse (rachis) doit conduire à un avis spécialisé urgent (orthopédiste ou neurochirurgien), dans le but d'une décompression.

Pour la recherche des métastases hépatiques, les examens ne seront nécessaires qu'en cas de signes cliniques (hépatalgies, hépatomégalie). L'échographie reste le premier examen qui sera complétée en cas de besoin par une TDM [103] (accord professionnel).

Les examens biologiques hépatiques (TGO, TGP, PA, gamma GT, LDH, bilirubine) et le dosage des phosphatases alcalines pour le dépistage respectif des métastases hépatiques et osseuses n'ont aucun intérêt car trop peu sensibles et non spécifiques [106, 107] (niveau de preuve 4).

La présence de métastases pulmonaires ne doit pas conduire à la recherche systématique de métastases osseuses et/ou hépatiques, cette recherche est dictée par la clinique.

Traitement et pronostic

Le pronostic vital est très mauvais en cas de survenue d'une ou plusieurs métastases dans l'évolution des cancers des VADS. Le pronostic est indépendant du site métastatique [108] (niveau de preuve 4). La médiane de survie est de 4,5 mois (1–30). 85 % des patients sont décédés à 1 an et la totalité à 3 ans en cas de métastases multiples [108, 111] (niveau de preuve 4). Pour ces patients, il n'existe pas de traitement curatif [115] (niveau de preuve 4). Seuls les patients ayant une métastase pulmonaire unique peuvent bénéficier d'un traitement curatif.

Conclusion

Seule une métastase pulmonaire unique peut permettre parfois une survie prolongée et justifier une prise en charge à but curatif.

La survenue de plusieurs métastases dans l'évolution d'un cancer des VADS signe un pronostic sombre puisqu'il n'existe pas à ce jour de traitement curatif. On peut donc légitimement se poser la question de l'intérêt du dépistage de ces métastases. Ferlito et al. pensent, au contraire, que la recherche des métastases dans le suivi d'un patient traité pour un carcinome des VADS est obligatoire pour deux raisons [115] (niveau de preuve 4). La première est l'obligation d'informer le patient et sa famille du degré d'évolution de sa maladie. La seconde est d'avoir une meilleure anticipation sur :

- les complications médicales que peuvent occasionner certaines métastases (compression, fractures en cas de métastases osseuses) ;
- les conséquences familiales et sociales que représente une fin de vie proche. Le but est d'apporter au patient, non pas un traitement curatif, mais un meilleur « confort de fin de vie » physique, moral et social.

On peut ajouter un troisième objectif qui est de limiter les investigations concernant le suivi du cancer initial, tant pour le confort du patient que pour des raisons économiques (accord professionnel).

Cancers des VADS et localisations métachrones broncho-pulmonaires

Trois types histologiques sont retrouvés par ordre décroissant de fréquence : carcinome épidermoïde, adénocarcinome et carcinome à petites cellules [119] (niveau de preuve 4). Les carcinomes épidermoïdes représentant 50 % à 65 % des cancers pulmonaires métachrones chez l'homme et 20 à 25 % chez la femme [120] (niveau de preuve 4), [87] (niveau de preuve 4). Les adénocarcinomes sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme [121] (niveau de preuve 4).

Plus de 95 % des cancers pulmonaires sont découverts alors qu'il n'existe aucun signe clinique [85] (niveau de preuve 2). On notera que ce sont les cancers épidermoïdes qui sont le plus souvent symptomatiques compte tenu de leur localisation anatomique (centrale, para hilaire, gros axes bronchiques) [120] (niveau de preuve 4). Ceci souligne donc l'importance des examens paracliniques dans le dépistage de ces cancers.

Place des marqueurs biologiques

Il n'existe pas de marqueurs biologiques validés dans le dépistage des cancers broncho-pulmonaires [122] (niveau de preuve 2).

Place de la cytologie

Le dépistage du cancer broncho-pulmonaire par cytologie de l'expectoration dans une population à risque est considéré comme sans intérêt dans la littérature (Frost et al. 1984 [122, 123]) (niveau de preuve 2) [124] (niveau de preuve 3).

Place de la radiographie pulmonaire

La radiographie pulmonaire est un examen de routine dans le suivi des cancers des VADS. Une enquête américaine auprès de 290 chirurgiens VADS américains [103] (niveau de preuve 4), a révélé que 60 % en pratiquaient 1/an, 25 % tous les 6 mois et 14 % jamais.

Dans une population à risque, l'utilité de la radiographie de thorax pour le dépistage des cancers broncho-pulmonaires a fait l'objet de nombreuses études [125–130] (niveau de preuve 4), y compris 2 études randomisées prospectives de niveau de preuve 2 [122, 130], (niveau de preuve 2). Ces études montrent que le dépistage radiologique accroît le nombre de stades précoces, l'opérabilité et la survie globale. Mais il s'agit d'un gain de survie lié à l'avance au diagnostic et à la découverte de lésions lentement évolutives car aucune étude n'a montré la diminution de la mortalité spécifique par cancer du poumon.

Au vu de ces études il est admis que le dépistage du cancer bronchique par radiographie du thorax dans une population à risque est sans utilité [123, 124] (niveau de preuve 3), [122] (niveau de preuve 2).

Pour le suivi des cancers des VADS :

- quatre études [96, 120, 131, 132] (niveau de preuve 4) et une étude [133] (niveau de preuve 2), portent sur le suivi de patients traités de cancer des VADS par radiographie de thorax. Aucune de ces études ne montre d'amélioration de la survie chez les patients ainsi dépistés de second cancer broncho-pulmonaire ;
- le suivi des cancers des VADS par radiographie pulmonaire systématique et répétée n'a pas fait la preuve de son utilité.

Place de la TDM (actualisation 2015)

La TDM pour le dépistage des cancers broncho-pulmonaires des patients à risque apparaît comme un examen très sensible mais peu spécifique. Il permet le diagnostic à un stade plus précoce, il augmente le taux d'opérabilité et la survie des sujets dépistés de cancer broncho-pulmonaire (augmentation de 20 % à 5 ans) [134–136] (niveau de preuve 4).

Dans deux études [137, 138] (niveau de preuve 2) la prévalence du cancer broncho-pulmonaire dépisté passe de 0,7 % pour la radio de thorax à 2,7 % pour la TDM thoracique hélicoïdale « low dose ».

En 2011, un essai randomisé portant sur 53 454 fumeurs âgés de 55 à 74 ans avec un tabagisme supérieur à 30 paquets-années a comparé le dépistage annuel pendant 3 ans du cancer broncho-pulmonaire soit par radiographie thoracique soit par TDM thoracique faible dose non injecté [139, 140] (niveau de preuve 1). Dans cette étude, il existe une réduction significative de la mortalité par cancer broncho-pulmonaire de 20 % (IC 95 % : 6,86-26,7 ; p = 0,004) et de la mortalité globale de 6,7 % (IC 95 % : 1,2-13,6 ; p = 0,020) chez les patients dépistés par TDM faible dose. Il s'agit de la première étude ayant montré un impact en matière de survie du dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez des patients à risque.

En 2014, une méta-analyse regroupant 9 études randomisées entre radio pulmonaire et TDM thoracique et 2 autres études de moindre puissance ont confirmé ces résultats [139–141] (niveau de preuve 1).

Ces résultats ont conduit plusieurs sociétés savantes internationales à recommander le dépistage individuel du cancer broncho-pulmonaire chez les sujets à risque parallèlement aux campagnes d'aide au sevrage tabagique [142–150] (niveau de preuve 1).

Toutes les publications concernant le dépistage du cancer broncho-pulmonaire par TDM faible dose relatent des faux positifs par découverte de nodules non cancéreux. Devant la découverte sur la TDM thoracique d'un nodule, en se basant sur les recommandations de l'intergroupe francophone de cancérologie thoracique, la société d'imagerie thoracique et le groupe d'oncologie de langue française [151] le groupe de travail propose l'attitude présentée dans les deux figures suivantes (fig. 8.1 et fig. 8.2).

Place de la fibroscopie avec autofluorescence

Le dépistage et la prise en charge de lésions prénéoplasiques des bronches par fibroscopie en autofluorescence fait l'objet de plusieurs études chez des sujets à risque [152–155]. Ces études de niveau de preuve 3 sont discordantes dans leurs résultats. L'autofluorescence permet une meilleure détection et un suivi de ces lésions prénéoplasiques ou in situ. Le retentissement sur la mortalité spécifique n'est pas

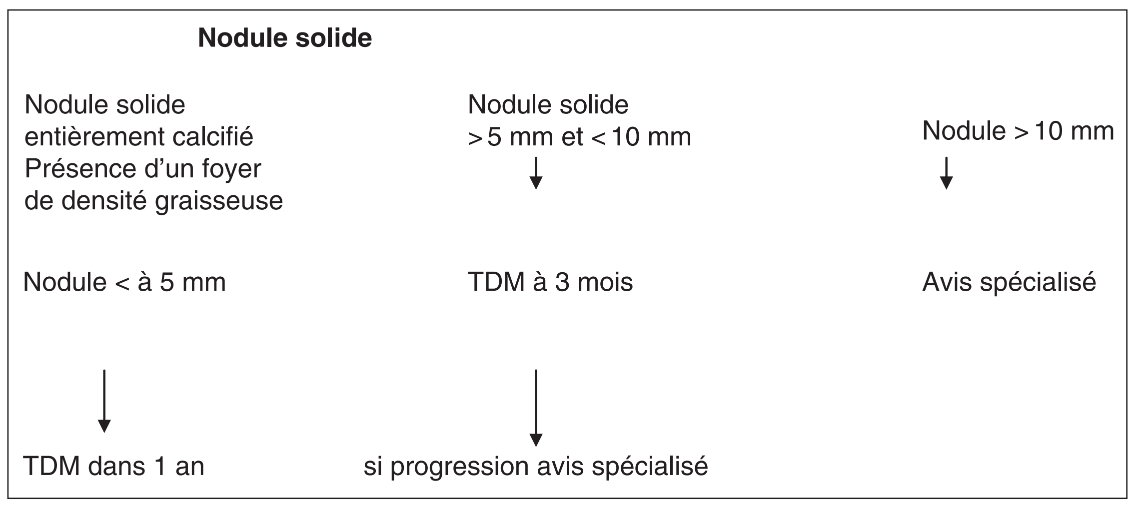


Fig. 8.1.

Schéma de décision pour un nodule pulmonaire solide vu à la TDM.

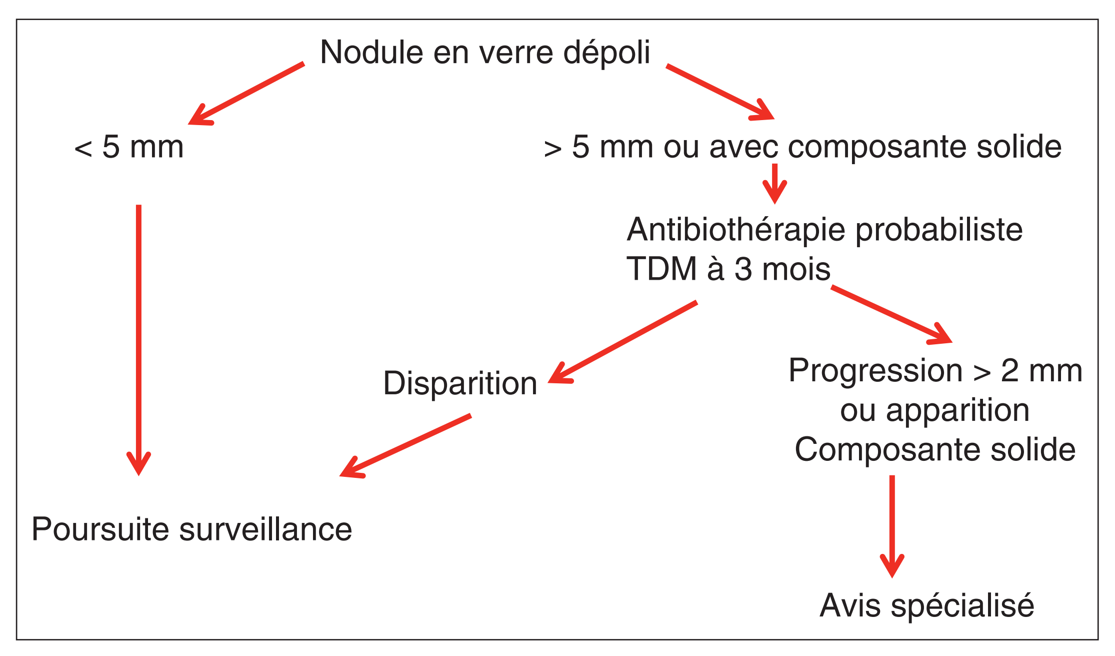


Fig. 8.2.
Schéma de décision pour un nodule pulmonaire dépoli vu à la TDM.

connu. La faible accessibilité à cet examen et les résultats actuels doivent faire réserver cette technique à des protocoles contrôlés d'évaluation.

> ***Recommandation 4***
> Il est recommandé chez les patients fumeurs (ou n'ayant pas arrêté leur intoxication depuis au moins 15 ans) de pratiquer tous les ans une TDM thoracique si possible faible dose sans injection de produit de contraste (Grade A).

Localisations métachrones œsophagiennes

Leur gravité est essentiellement due à un diagnostic souvent tardif [83] (niveau de preuve 4) d'où l'intérêt théorique d'un dépistage précoce, si possible à un stade asymptomatique [109] (niveau de preuve 2), [84, 100] (niveau de preuve 4) car des solutions thérapeutiques curatives peu invasives peuvent être envisagées (photothérapie, laser CO_2, résection endoscopique) [110] (niveau de preuve 4).

Les arguments cliniques

Les signes cliniques lorsqu'ils sont présents traduisent déjà un stade évolutif relativement avancé, d'où l'importance de l'information du malade sur les signes d'alarme [109] (niveau de preuve 2).

La dysphagie est le premier symptôme. Elle se résume souvent à une simple sensation d'accrochage alimentaire. Elle peut être associée à des douleurs thoraciques.

La modification d'une voix œsophagienne efficace doit être aussi signalée (accord professionnel).

Les moyens du diagnostic

L'imagerie : le transit baryté avec ou sans radiocinéma [156] (niveau de preuve 4), [157] (accord professionnel) n'a plus sa place dans le diagnostic précoce.

La TDM et l'IRM ne sont utiles que dans le cadre d'un bilan préthérapeutique et non diagnostique.

La cytologie abrasive de l'œsophage [98, 158] (niveau de preuve 4) est largement employée comme dépistage par certaines équipes (notamment dans certaines provinces chinoises, d'Iran ou d'Afrique du Sud).

Actuellement cette méthode ne peut être recommandée que dans le cadre d'études cliniques prospectives contrôlées.

La fibroscopie dans la littérature [98, 100, 159] (niveau de preuve 4) est :

- d'emblée indiquée lorsqu'il existe des signes d'appel ;
- proposée secondairement pour compléter une cytologie œsophagienne positive ou douteuse dans le cadre de programmes de dépistage organisés ;
- effectuée de principe dans le cadre de la surveillance programmée pour certaines équipes.

L'endoscopie au tube souple conventionnelle est insuffisante pour diagnostiquer des lésions cancéreuses superficielles chez des patients asymptomatiques [160] (niveau de preuve 2).

Les vidéo endoscopes ont donné un nouvel essor à la chromoendoscopie. Elle augmente le rendement du diagnostic endoscopique en aidant à la détection de lésions superficielles.

Plusieurs colorants sont disponibles :

Le bleu de méthylène et l'indigo carmin sont plus utilisés pour le dépistage de métaplasies intestinales et de dysplasies de haut grade chez des patients présentant un endobrachyœsophage.

Le bleu de toluidine a été détrôné par le Lugol.

La coloration au Lugol 2 % permet sur une muqueuse œsophagienne uniformément colorée en brun vert d'isoler des îlots muqueux blancs jaunâtres anormaux et ainsi de cibler les biopsies [161] (niveau de preuve 3). C'est un examen de haute sensibilité (96 %) mais de peu de spécificité (63 %), le Lugol ne colorant pas en outre la muqueuse glandulaire, les érosions et inflammations, la leucokératose.

En 2006, Dubuc et al. [160] (niveau de preuve 2) ont rapporté les résultats d'une étude prospective multicentrique française évaluant l'intérêt d'un dépistage systématique des lésions néoplasiques et prénéoplasiques de l'œsophage chez des patients considérés à risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage mais asymptomatiques au moment de l'examen endoscopique. La fibroscopie œsophagienne était pratiquée le plus souvent sous anesthésie locale avec prémédication, d'abord en lumière blanche, puis en lumière polarisée 2 à 5 minutes après vaporisation de 10 à 20 mL de Lugol à 2 %. Entre septembre 2000 et juin 2003, 1095 patients ont été inclus dont 393 regroupait les patients déjà traités pour un cancer des VADS ou un carcinome épidermoïde bronchique, Le taux d'incidence de cancer de l'œsophage atteignait 5,4 %

En 2013, Su et al. [162] (niveau de preuve 4) ont rapporté les résultats d'une étude rétrospective portant sur 3 053 patients suivis pour cancer des VADS. Les patients qui avaient bénéficié d'un dépistage systématique de cancer de l'œsophage présentaient un taux significativement plus élevé de cancer œsophagien que ceux n'ayant eu un diagnostic qu'en cas de symptomatologie sans dépistage systématique (4,5 %/3 % $p = 0{,}4$). De plus, chez les patients diagnostiqués par une endoscopie systématique, les stades précoces étaient plus fréquents de façon significative (41 %/20 %, $p = 0{,}2$) l'utilisation plus récente de la NBI (*narrow band imaging*) augmenterait la sensibilité de la fibroscopie œsophagienne.

Dans une étude publiée en 2009, Kuraoka K et al. [163] (niveau de preuve 2) ont comparé la performance du Lugol et de la NBI pour la détection de lésions malignes de l'œsophage dans une population de 49 patients à risque de cancer de l'œsophage (intoxication alcoolique chronique, antécédent de cancer des VADS). L'examen NBI était réalisé avant la vaporisation du Lugol à 1,5 %. Les résultats étaient les suivants : 1) 118 lésions muqueuses suspectes diagnostiquées dont 5 à type de carcinome épidermoïde ; 2) tous les carcinomes étaient positifs en NBI et iodo-négatifs au Lugol ; 3) toutes les lésions iodo-négatives au Lugol n'étaient pas un carcinome. Si la sensibilité était de 100 % pour le NBI et le Lugol, la spécificité du NBI était de 59 % pour une spécificité de 4,4 % pour le Lugol.

En 2010, Lee CT et al. [164] (niveau de preuve 2) ont évalués l'intérêt du NBI lors de la fibroscopie œsophagienne pratiquée cette fois ci dans une population de 69 patients traités pour un carcinome épidermoïde des VADS. Tous les patients bénéficiaient d'un examen en lumière blanche puis d'un examen en NBI. Vignt et une lésions néoplasiques œsophagiennes (30,4 %) ont été diagnostiquées, avec 57,1 % de lésions multiples et 47,6 % de lésions de stade précoce. Le NBI était supérieur à la lumière blanche pour la détection de ces lésions : 35 lésions diagnostiquées chez 21 patients (dont 13 lésions dysplasiques) pour le NBI contre 22 lésions diagnostiquées chez 18 patients (dont 3 lésions dysplasiques) pour la lumière blanche. Les sensibilités pour l'examen en lumière blanche et en NBI étaient respectivement de 62,9 % et 100 %.

En conclusion

L'amélioration de la survie des patients est directement liée au stade évolutif de la tumeur métachrone œsophagienne.

Le seul examen qui serait susceptible d'améliorer la survie des patients est l'endoscopie avec coloration. Elle permet de détecter des lésions à un stade précoce. Les techniques nouvelles, comme le NBI, ne sont pas utilisables actuellement en routine. Elles ne sont accessibles que dans le cadre d'études prospectives contrôlées.

Il n'existe pas dans la littérature d'études ayant montré un gain de survie chez les patients traités pour un cancer des VADS et ayant bénéficié d'un dépistage systématique des cancers de l'œsophage par fibroscopie avec coloration au Lugol… On ne peut donc pas, compte tenu de la lourdeur de l'examen et du mauvais pronostic du cancer œsophagien, considérer la fibroscopie comme un standard mais comme un examen optionnel.

Des essais prospectifs randomisés de grande envergure seraient nécessaires pour en évaluer l'intérêt et doivent être encouragés.

En cas de réalisation d'une endoscopie des VADS sous anesthésie générale, on peut pratiquer dans le même temps un examen œsophagien (fibroscopie ou œsophagoscopie) (accord professionnel).

Recommandation 5
Il est recommandé de ne pas faire de dosage de marqueurs biologiques pour la recherche de métastases (Grade A).
Il est recommandé de ne rechercher des métastases osseuses et hépatiques qu'en présence de signes d'appel cliniques (Accord professionnel).
Il est recommandé en cas de découverte de métastase(s) tardive(s) (au-delà de trois ans), sans récidive locale de rechercher un autre cancer primitif. (Accord professionnel).
Pour la recherche des localisations métachrones bronchiques et œsophagiennes :
- Il est recommandé de ne pas faire de dosage de marqueurs biologiques à la recherche de cancer broncho-pulmonaire ou œsophagien métachrone (Grade A).
- Il est recommandé d'informer le patient du risque de deuxième localisation pulmonaire et œsophagienne et des symptômes d'alerte (Accord professionnel).
- Il est recommandé de pratiquer une TDM thoracique annuelle, si possible faible dose sans injection de produit de contraste pour les patients n'ayant pas arrêté l'intoxication tabagique depuis au moins 15 ans (Grade A) actualisation 2015.

Cet examen permettra aussi de diagnostiquer des métastases thoraciques. En cas de nécessité d'exploration cervicale par TDM ces 2 examens pourront être couplés mais avec injection de produit de contraste (Accord professionnel).
La réalisation systématique d'une endoscopie au tube souple de l'œsophage ne peut-être qu'optionnelle, à la fréquence d'une tous les deux ans. Elle doit dans ce cas s'accompagner de coloration au Lugol (Accord professionnel).

Objectifs non carcinologiques de la surveillance

L'évaluation non carcinologique de la surveillance des patients traités d'un carcinome épidermoïde des VADS comprend l'analyse des fonctions physiologiques de respiration, de déglutition, de phonation et des modifications morphologiques neuro-musculaires et esthétiques.

Les modifications engendrées par les différents traitements sont importantes et altèrent durablement la qualité de vie des patients.

À côté de l'aspect réaliste lié à la rentabilité de la recherche d'une récidive, d'une métastase ou d'une deuxième localisation, le maintien d'une surveillance a aussi d'autres dimensions :
- apporter un support psychologique nécessaire au patient après un traitement majeur voire invasif ;
- juger de l'appréciation de l'intégration sociale ou professionnelle et de la recherche de l'abstinence addictive ;
- assurer le suivi lié au terrain socio-économique défavorisé et à l'intoxication alcoolo-tabagique ;
- une surveillance régulière permet par conséquent de ne pas perdre de vue ces patients souvent sous-médicalisés.

Appréciation et prise en charge des séquelles

Les douleurs après traitement des cancers des VADS

Les douleurs chroniques après traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures peuvent survenir tant après un geste chirurgical qu'après radiothérapie ou même après une chimiothérapie. La prise en charge de ces douleurs est traitée dans la recommandation 2014 de la SFORL : « Prise en charge des douleurs somatiques induites par les traitements des cancers des VADS » http://www.orlfrance.org/download.php?id=284.

Respiration, phonation, déglutition

La prise en charge de ces séquelles est traitée dans le chapitre 3 du Rapport 2013 de la SFORL « Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL : prise en charge et prévention » F. Chabolle, Elsevier Masson, 2013.

Les sténoses carotidiennes post-radiothérapie

Il existe un risque accru de sténose carotidienne chez les patients irradiés [165, 166] (niveau de preuve 3), [167] (niveau de preuve 3), [168] (niveau de preuve 2).

Les sténoses supérieures à 50 % sont observées chez environ 40 % des malades ; les sténoses supérieures à 70 % chez 22 à 25 % des malades ; les sténoses complètes chez 4 à 15 % selon les études [165, 169] (niveau de preuve 4).

Elles sont particulières par leur topographie (carotide primitive) et la bilatéralité des lésions.

Le délai d'apparition est variable de quelques mois à plus de 20 ans [167] (niveau de preuve 3), [69] (niveau de preuve 4) [170] (niveau de preuve 2) dans une étude prospective de surveillance systématique par doppler chez des patients irradiés en unilatéral a été observé un taux de sténoses significativement augmenté du côté irradié avec un p à 0,03 entre 10 et 15 ans et un p à 0,03 au-delà de 15 ans après la radiothérapie.

La mesure de l'épaisseur de l'intima qui est un marqueur précoce d'athérosclérose et de risque d'AVC est significativement augmentée après radiothérapie des carotides [168] (niveau de preuve 2).

Le taux des AVC est multiplié par un facteur qui varie de 2 à 5,6 selon les études après RTE [171, 172] (niveau de preuve 3), [173] (niveau de preuve 3), [168] (niveau de preuve 2), [174] (niveau de preuve 4).

Dans les études rétrospectives, les malades n'ont pas eu de contrôle avant la radiothérapie. Les irradiations ont été réalisées souvent avec des techniques anciennes, les délais de surveillance sont variables et ces patients, fumeurs la plupart du temps, ont des facteurs de risque vasculaires associés. Cependant, les études prospectives récentes confirment que les patients irradiés au niveau du cou sont significativement plus exposés au développement de sténoses carotidiennes que les patients du même âge n'ayant pas d'antécédents d'irradiation. Les nouvelles techniques d'irradiation n'autorisent pas la protection des carotides s'il existe un risque ganglionnaire, la priorité étant donnée au contrôle des aires ganglionnaires.

Recommandation 6
Il est recommandé de pratiquer un suivi par échodoppler carotidien chez les patients irradiés au moindre signe clinique (Grade B).

Hypothyroïdies post-traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

Dans la littérature, après traitement chirurgical des carcinomes de la tête et du cou, l'hypothyroïdie est observée dans 10 à 80 % en fonction du geste sur la thyroïde, elle est retrouvée dans 15 à 30 % en cas d'irradiation seule, et dans 40 à 60 % en cas d'association chirurgie et radiothérapie.

La fréquence de la survenue d'une hypothyroïdie a été notée après radiothérapie dans le cadre de la maladie de Hodgkin. Le rôle de la dose a été mis en évidence.

On observe 40 % d'hypothyroïdie sur un délai de 20 ans après 30 à 45 Gy et 12 à 27 % après une dose inférieure à 30 Gy [175] (niveau de preuve 3) [176] (accord professionnel).

Pour ces auteurs les traitements combinés : chimiothérapie puis radiothérapie augmentent le risque d'hypothyroïdie.

Les patients traités pour un carcinome épidermoïde de la tête et du cou reçoivent des doses supérieures à 45 Gy et de plus en plus des traitements combinés et sont donc plus exposés à un risque d'hypothyroïdie.

L'hypothyroïdie est définie biologiquement par une élévation de la TSH au-delà de 5 mU/L. En cas d'irradiation de la base du crâne (nasopharynx) un dosage de T4 est utile car il existe des hypothyroïdies à TSH normale en raison du retentissement de l'irradiation hypothalamo-hypophysaire [177] (niveau de preuve 4).

Le but est de déterminer la nature, le rythme et la durée de la surveillance de la fonction thyroïdienne

Hypothyroïdie après traitement chirurgical

Dans la littérature, la fréquence de l'hypothyroïdie après chirurgie plus ou moins radiothérapie dépend du délai de surveillance et du geste chirurgical ou non sur la thyroïde.

Sinard (2000) [178] (niveau de preuve 2) a observé un taux de **61 %** après laryngectomie totale avec lobectomie et radiothérapie et un taux de **12 %** après chirurgie non laryngée et radiothérapie. Dans cette étude, le délai de surveillance n'est que de 3 ans et le délai moyen de détection de l'hypothyroïdie est de 8,2 mois.

Gal en 2000 [179] (niveau de preuve 4) a analysé les facteurs d'hypothyroïdie après laryngectomie.

Trente-huit pour cent des 136 laryngectomisés étudiés ont présenté une hypothyroïdie essentiellement dans les 14 mois, mais des cas ont été notés jusqu'à 6 ans après. Les facteurs favorisants, selon le modèle de Cox sont : le sexe

féminin, la radiothérapie pré- ou postopératoire, l'existence d'adénopathies et de fistules postopératoires.

Léon en 2002 [180] (niveau de preuve 3) dans une étude prospective de cohorte de 182 patients ayant eu une laryngectomie totale a observé 52 % d'hypothyroïdie. Les facteurs favorisants, observés en analyse multivariée, sont l'hémithyroïdectomie et la radiothérapie. Il y a 2 fois plus d'hypothyroïdie après hémithyroïdectomie. On peut critiquer le fait que le dosage de TSH avant traitement n'est pas spécifié et qu'il n'y a pas de données sur le délai d'apparition.

Hypothyroïdie après radiothérapie

Dans une étude prospective Colevas [181] (niveau de preuve 3) en 2001 a analysé l'incidence de l'hypothyroïdie après traitement conservateur chimiothérapie d'induction puis radiothérapie. Avec un suivi médian de 34 mois, il a noté 14 % d'hypothyroïdie à 6 mois, 27 % à 1 an, 45 % à 2 ans, 50 % à 5 ans. Le taux est significativement augmenté chez les patients de plus de 60 ans.

Pour Tell en 2004 [182] (niveau de preuve 2) dans une étude prospective, le délai médian de survenue est de 1,8 an avec des extrêmes de 3 mois à 8 ans.

Mercado [183] (niveau de preuve 4) en 2001 a mis en évidence 48 % d'hypothyroïdie à 5 ans et 67 % à 8 ans chez 155 malades traités soit par radiothérapie exclusive, soit par chimio-radiothérapie. Il n'y a pas de différence de fréquence entre les patients traités par radiothérapie et ceux traités par association chimiothérapie et radiothérapie.

Les nouvelles techniques ne permettent pas toujours de préserver la thyroïde [184] (niveau de preuve 4) et il est nécessaire de contrôler la TSH même en cas d'irradiation en modulation d'intensité.

Conclusion

L'incidence de l'hypothyroïdie après traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou est d'autant plus importante que les traitements sont combinés. Les malades laryngectomisés avec lobo-isthmectomie et radiothérapie sont particulièrement exposés (50 à 60 %).

L'hypothyroïdie doit être détectée au stade biologique (TSH supérieure à 5 mU/L).Un dosage de T4 est nécessaire en cas d'irradiation de l'axe hypothalamo hypophysaire.

L'hypothyroïdie survient surtout dans les deux premières années mais également à plus long terme, jusqu'à 8 ans après le traitement. On souligne l'intérêt de l'information du médecin traitant pour le dépistage et le traitement d'une hypothyroïdie iatrogène.

Recommandation 7
Il est recommandé de pratiquer un dosage de TSH tous les 6 mois pendant les deux premières années, puis tous les ans (Grade B).

État dentaire, salive

Chez les patients irradiés, les effets tardifs suivants peuvent être observés : hyposialie, altérations dentaires et gingivales, fibrose cervicale. Ils peuvent engendrer des difficultés de mastication et de nutrition, et avoir un impact sur la qualité de vie.

Hyposialie

Elle est bien analysée dans l'article de Vissink en 2003 [185] (niveau de preuve 4).

Il y a non seulement une réduction de la quantité de salive mais également une modification de sa composition. Elle devient plus épaisse. Son pH est abaissé et sa capacité de tampon est réduite. Il y a une réduction du taux de bicarbonates, et un déficit en immunoglobulines. Il en résulte une augmentation des surinfections, à streptocoques et *Candida* en particulier, et une augmentation des caries. Ceci se voit de la même manière dans le cadre d'hyposialies d'autres causes. L'hyposialie est surtout importante dans les 3 premiers mois suivants la radiothérapie.

Elle a d'autres conséquences : difficultés pour manger, mastiquer et parler.

Elle peut entraîner une intolérance aux prothèses dentaires. La muqueuse qui n'est plus lubrifiée peut être traumatisée par les prothèses. La nuit, l'inconfort est souvent plus marqué, les patients doivent se lever pour boire.

L'altération de la muqueuse, la sècheresse de la bouche, la modification du goût, les caries sont sources de difficultés d'alimentation. Les malades mangent moins, mixé, plus sucré et ceci favorise encore les caries. L'apport calorique des malades ayant une hyposialie post-radique se trouve en général réduit de 300 kcal par jour.

L'hyposialie est corrélée au volume de glandes salivaires, principales ou accessoires, irradiées et à la dose délivrée [186] (niveau de preuve 4). Des études relient actuellement la réduction salivaire avec les histogrammes dose-volume de la parotide. Dans l'analyse de Nutting [187] (niveau de preuve 2), le flux salivaire non stimulé est conservé quand la dose moyenne parotidienne est inférieure à 24 Gy. Le flux stimulé est conservé quand la dose moyenne est inférieure à 26 Gy. Au-delà de ces doses, le flux salivaire est réduit, et la

réduction est irréversible. Il définit l'hyposialie comme complication majeure quand le flux salivaire après traitement est inférieur à 25 % du flux initial. Il a établi une relation entre la dose moyenne et la probabilité de xérostomie. Il a déterminé la dose responsable de 50 % d'hyposialie sévère si elle est délivrée aux glandes parotides uniformément : 28,4 Gy.

L'irradiation en modulation d'intensité permet d'imposer des contraintes de dose sur les parotides. Avec cette technique la réduction salivaire est transitoire, les avantages dosimétriques sont confirmés par le bénéfice en récupération salivaire dans des études de phase III : Nutting 2011 [187] (niveau de preuve 2), Pow2006 [188] (niveau de preuve 2), Gupta 2012 [189] (niveau de preuve 2), Peng 2012 [190] (niveau de preuve 2), Marta [191] (niveau de preuve 1).

Il n'y a pas de traitement efficace de l'hyposialie [185] (niveau de preuve 4) d'où l'importance de sa prévention qui repose sur la dosimétrie conformationnelle tridimensionnelle épargnant une ou les deux parotides, On en est souvent réduit à des traitements palliatifs de la xérostomie : bonne hygiène dentaire, prophylaxie fluorée. La prophylaxie fluorée est essentielle : application de fluor quotidienne par l'intermédiaire de gouttières confectionnées sur mesure par le dentiste [192] (accord professionnel). L'éducation du patient est importante car la compliance est souvent difficile à obtenir.

La stimulation des glandes salivaires résiduelles par des sialagogues (sulfarlem) a une efficacité discutable. La pilocarpine améliore la situation dans 50 % des cas Jensen 2010 [193] (niveau de preuve 4), mais les effets secondaires parasympathomimétiques en limite l'utilisation Davies 2010 [194] (niveau de preuve 2).

Une amélioration symptomatique de la sécheresse peut être obtenue par des stimulants : substances acides, substances amères; par contre les substances sucrées peuvent exacerber la sensation de sècheresse. Le chewing-gum stimule le goût. Les chewing-gums non sucrés sont recommandés.

Une humidification locale doit être recommandée et l'intérêt des bains de bouche médicamenteux est discutable (sélection de germes, mycoses) en dehors de certaines indications. Le succès des substituts salivaires est très variable selon les patients.

Altérations dentaires et parodontales

Les altérations dentaires ont également été décrites par Vissink [195] (niveau de preuve 4).

Elles sont la conséquence de l'hyposialie, et surviennent même si la cavité buccale n'a pas été irradiée. Un mauvais état dentaire avant la radiothérapie accroît le risque de complications.

Les caries en post-radiothérapie sont rapidement destructrices. Elles peuvent apparaître rapidement : dès 3 mois après la radiothérapie. Elles provoquent rarement des douleurs aiguës. Elles peuvent entourer complètement la dent et entraîner une amputation complète de la couronne, s'étendre sur toute la surface d'une molaire qui va changer de couleur (coloration brune) et se casser. Elles peuvent être à l'origine d'une destruction de l'émail et de la dentine coronaire. Elles touchent les surfaces dentaires habituellement épargnées par les caries. Elles atteignent les dents de la mandibule antérieure qui sont habituellement épargnées par les caries.

La réduction de la salive provoque une accumulation de plaque dentaire acide et une décalcification rapide de l'émail.

Les altérations parodontales sont moins rapides que le développement des caries.

Elles prédisposent à des infections. Elles peuvent aboutir à une perte de la dent, voire à une ostéoradionécrose, d'où l'importance du suivi. Randall en 2004 [196] (accord professionnel) décrit des dégénérescences parodontales avasculaires pouvant survenir 2 à 3 ans après la radiothérapie, même en cas de bonne hygiène dentaire. Il insiste sur la nécessité d'une surveillance clinique régulière. Il ne préconise pas de radiographies systématiques mais à la demande en fonction de l'état clinique. Page [197] (niveau de preuve 4) souligne l'intérêt du diagnostic précoce des altérations parodontales pour éviter les détériorations extensives. Il précise que les facteurs favorisants sont le tabac, l'âge, le diabète, l'ostéoporose, l'infection HIV, les drogues immunosuppressives, les infections, la mauvaise hygiène dentaire.

Le groupe du GORTEC a publié une évaluation prospective de la toxicité tardive à 5 ans d'un protocole de phase III randomisant pour des carcinomes de l'oropharynx une radiothérapie classique à une association de la même radiothérapie avec du 5FU et du carboplatine en concomitant. Il y a dans le groupe chimio-radiothérapie une augmentation significative des complications dentaires [198] (niveau de preuve 2). L'ostéoradionécrose est plus fréquente au niveau de la mandibule qu'au niveau du maxillaire. Elle peut s'accompagner de fistule, séquestre et de fracture spontanée.

L'ostéoradionécrose peut survenir tardivement après le traitement : 8 à 10 ans après, voire plus.

Sa survenue est favorisée par : les extractions avant radiothérapie sans délai de cicatrisation suffisant, un traumatisme, des extractions après la radiothérapie sans précaution, une mauvaise hygiène dentaire, le non traitement d'infections parodontales, des prothèses traumatisantes [195] (niveau de preuve 4).

Le risque d'ostéoradionécrose est fonction de la dose délivrée, il est majeur si la dose est supérieure à 65 Gy [199] (niveau de preuve 4). Actuellement, il n'a pas été rapporté d'ostéoradionécrose sur des implants, mais il y a un risque d'échec de l'implantation si la dose délivrée a été supérieure à 50 Gy.

Il est admis qu'on extrait avant irradiation les dents au pronostic « douteux ». Les extractions doivent être atraumatiques. Le délai à respecter avant de commencer l'irradiation est d'au moins 14 jours pour réduire le risque d'ostéoradionécrose. Le risque est réduit à zéro si on attend 21 jours, mais ce délai n'est pas toujours compatible avec l'impératif carcinologique.

Les extractions après la radiothérapie doivent être parcimonieuses et encadrées médicalement [200] (niveau de preuve 4).

Pour prévenir les altérations dentaires, Vissink [195] (niveau de preuve 4) et Suzanne Moore en 2014 [201] (accord professionnel) préconisent une évaluation méticuleuse et régulière de l'état parodontal avant et après le traitement. Des soins doivent être pratiqués pour réduire les causes d'inflammation du parodonte : polissage de la surface des dents, ablation régulière de la plaque. L'hygiène dentaire et l'application régulière de fluor réduisent les complications parodontales.

Le rôle du dentiste en coopération avec l'ORL et le radiothérapeute est essentiel avant et après l'irradiation Harrison [202] (accord professionnel). Ils doivent expliquer au patient la nécessité d'une bonne hygiène dentaire et de la prophylaxie fluorée à vie pour éviter les complications dentaires. Les prothèses dentaires doivent être lavées quotidiennement pour prévenir les infections fongiques, les bains de bouche, la prophylaxie fluorée quotidienne, les examens de contrôle nécessitent la compliance du patient, elle est favorisée par la coopération entre dentiste, ORL, et radiothérapeute.

Limitation d'ouverture buccale

Elle est due à la fibrose des muscles masticateurs et de l'articulation temporo-mandibulaire.

La limitation de l'ouverture de bouche a des conséquences pour le maintien de l'hygiène dentaire, la parole, l'alimentation, les traitements dentaires et les examens cliniques de surveillance.

Elle est liée à la dose reçue au niveau des muscles masticateurs, elle est favorisée par l'association chirurgie et radiothérapie. Parfois dans le suivi le diagnostic différentiel peut se poser avec une évolution de la maladie. Bensadoun (2010) [203] (niveau de preuve 4) a rapporté 25 % de trismus avec les techniques anciennes, 5 % après RCMI (radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité) mais 30 % après radiochimiothérapie.

Les techniques d'irradiation conformationnelle en modulation d'intensité peuvent permettre de protéger les muscles, mais ce n'est pas toujours possible, la priorité étant donnée au contrôle de la maladie tumorale.

La limitation d'ouverture de bouche s'installe 3 à 6 mois après le traitement et est irréversible [195] (niveau de preuve 4).

La mécanothérapie peut être proposée [204] (accord professionnel) prescrite tôt elle peut prévenir des évolutions sévères [205–207] (niveau de preuve 4).

Conclusion

Les effets tardifs de la radiothérapie sur la salive, les dents, les troubles de l'alimentation sont bien connus.

Les nouvelles techniques de radiothérapie permettant d'irradier plus sélectivement les volumes cibles peuvent réduire partiellement ces effets.

Cependant, beaucoup de malades seront encore exposés à ces risques.

L'hyposialie étant irréversible, il est important d'essayer d'en éviter les complications.

Recommandation 8
Il est recommandé d'éduquer le patient à une bonne hygiène dentaire et à la nécessité d'une prophylaxie fluorée quotidienne à vie après le traitement. Il est recommandé une surveillance dentaire une ou deux fois par an (Grade B).

Suivi de l'état de la peau

La prise en charge de ces séquelles est traitée dans le chapitre 2 du Rapport 2013 de la SFORL : « Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL : prise en charge et prévention » F. Chabolle, Elsevier-Masson, 2013.

État général

Suivi de l'état général et nutritionnel

Ce suivi est traité dans le chapitre 5 du Rapport 2013 de la SFORL : « Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL : prise en charge et prévention » F. Chabolle, Elsevier-Masson, 2013 et dans le chapitre 8.5 du Rapport 2015 de la SFORL : « Actualités et innovations en cancérologie des VADS » de J. Lacau St Guily et E. Reyt, Elsevier-Masson 2015.

Suivi de l'état psychologique

Le suivi de l'état psychologique des patients est traité dans le chapitre 5 du Rapport 2013 de la SFORL : « Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL : prise en charge et prévention » F. Chabolle, Elsevier-Masson, 2013.

Suivi social

L'organisation du suivi social est traité dans le chapitre 5 du Rapport 2013 de la SFORL « Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL : prise en charge et prévention » de F. Chabolle, Elsevier-Masson, 2013.

Sevrage de la consommation d'alcool et de tabac

La prise en charge du sevrage est traitée dans le chapitre 8.6 du Rapport 2015 de la SFORL « Actualités et innovations en cancérologie des VADS » de J. Lacau St Guily et E. Reyt, Elsevier-Masson, 2015.

Évaluation de la qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie est traitée dans le chapitre 6 du Rapport 2013 de la SFORL « Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL : prise en charge et prévention » de F. Chabolle, Elsevier-Masson, 2013.

Prévention tertiaire - Éducation du patient aux signes d'appels éventuels

Lors de chaque consultation, il est nécessaire d'insister auprès du patient pour qu'il se prenne lui-même en charge d'une part en surveillant ses apports caloriques et donc son poids, et d'autre part en restant à l'écoute de tout nouveau signe anormal. L'accent sera mis en particulier sur la réapparition de douleurs, d'une gêne à la déglutition, d'une modification de la voix, d'une gêne à la respiration. Cette dernière survient d'abord à l'effort pour devenir permanente. On insistera également pour que le patient surveille la qualité de son sommeil. Une insomnie peut être en effet la conséquence d'un état anxieux nécessitant un traitement spécifique ou d'une hypercapnie liée à des troubles respiratoires.

Recommandation 9

Il est recommandé :

- d'évaluer les douleurs post-thérapeutiques et d'en préciser le mécanisme de façon à adapter le traitement,
- d'évaluer la fonction de l'épaule et de proposer si nécessaire des séances de rééducation à tout patient opéré d'un évidement ganglionnaire,
- d'organiser une prise en charge spécifique de la voix, de la parole et de la déglutition en fonction des séquelles : travail multidisciplinaire avec les orthophonistes et les kinésithérapeutes,
- de surveiller le poids à chaque consultation et en cas de baisse pondérale de confier le patient à un(e) nutritionniste,
- de proposer le sevrage des intoxications alcoolo-tabagiques, au besoin en faisant appel à des consultations spécialisées,
- de prendre en compte le retentissement sur la qualité de vie du patient, sa vie familiale et socioprofessionnelle et de savoir orienter le patient si -nécessaire vers les réseaux et associations dédiés (Accord professionnel).

Conclusion et perspectives

On propose une surveillance plus intensive des patients qui n'ont reçu qu'une modalité thérapeutique et qui peuvent bénéficier d'une chirurgie curative.

La recherche de récidives repose sur des consultations de routine avec éducation du patient sur les signes qui doivent induire une demande de consultation anticipée.

La recherche de localisations métachrones repose sur un examen clinique régulier en consultation. L'imagerie et l'endoscopie sont indiquées au moindre doute.

La recherche de deuxièmes localisations pulmonaires doit être systématique chez les patients n'ayant pas arrêté leur intoxication tabagique depuis au moins 5 ans. Elle se fait par TDM thoracique annuelle si possible « low dose ».

La recherche de localisation métachrone œsophagienne est nécessaire en cas de manifestations cliniques évocatrices.

Un bilan complémentaire biologique et par imagerie morphologique est nécessaire en cas de signes d'appel cliniques évoquant des métastases osseuses ou hépatiques.

Les patients dont le traitement a été le plus agressif sont ceux qui ont le plus besoin d'une prise en charge non carcinologique (séquelles, réinsertion…).

Cette prise ne charge comporte : l'évaluation et la prise en charges des douleurs, des séquelles sur la déglutition et la phonation, de l'état nutritionnel, des séquelles psychologiques et des addictions.

Cette surveillance fait intervenir tous les acteurs ayant participé au diagnostic et au traitement de la maladie (chirurgien, praticiens spécialisés des VADS, oncologue médical et radiothérapeute).

Elle se fait avec l'aide du médecin généraliste.

Nous proposons un calendrier de surveillance qui doit être adapté aux besoins du patient (fig. 8.3).

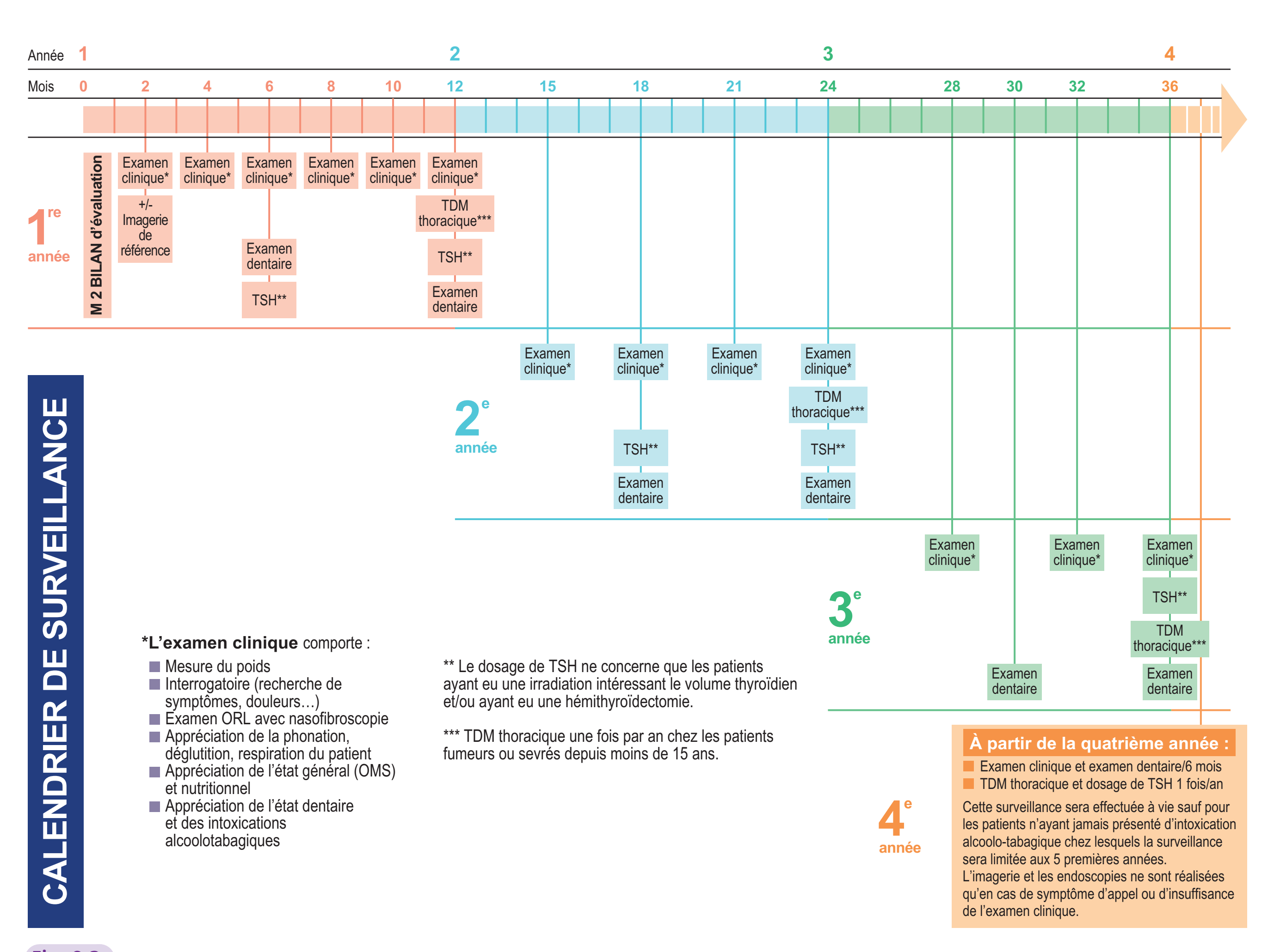


Fig. 8.3.

Calendrier de surveillance d'un cancer des VADS.

Références

[1] de Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense ? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994 ; 120(9) : 934–9.

[2] Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer 1992 ; 28(2- 3) : 426–30.

[3] Marchant FE, Lowry LD, Moffitt JJ, Sabbagh R. Current national trends in the posttreatment follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Am J Otolaryngol Head Neck Med Surg 1993 ; 14(2) : 88–93.

[4] Ritoe SC, Krabbe PF, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Verbeek AL, Marres HA. Value of routine follow-up for patients cured of laryngeal carcinoma. Cancer 2004 ; 101(6) : 1382–9.

[5] Dutch cooperative Head and Neck Oncology Group and the association of comprehensives cancer centers. Directions in laryngeal carcinoma 2000. Utrecht : Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO ; 2000.

[6] Barry et collaborateurs. Modalités et fréquence de la surveillance des cancers épidermoïdes ORL– in B. Luboinski. Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ? Paris: EDK ; 1999. p. 94–6.

[7] Cooney TR, Poulsen MG. Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer ? Arch Otolaryngol 1999 ; 125(4) : 379–82.

[8] Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2001 ; 258(4) : 177–83.

[9] Di Martino E, Sellhaus B, Hausmann R, Minkenberg R, Lohmann M, Westhofen M. Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer. J Laryngol Otol 2002 ; 116(10) : 831–8.

[10] Gellrich NC, Schramm A, Boeckmann R, Kugler J. Follow-up in patients with oral cancer. J Oral Maxillofac Surg 2002 ; 60(4) : 380–6.

[11] Renaud-Salis JL, Blanc-Vincent MP, Brugere J, Demard F, Faucher A, Gory-Delabaere G, et al. Standard, options et recommandations pour la prise en chargee des patients atteints de cancer épidermoides de l'oropharynx. Bull Cancer 1999 ; 86 : 570–2. http://www.fnclcc.fr.

[12] Demard F, Santini J. Surveillance du cancéreux – traitement – séquelles – réinsertion – qualité de vie – in Brugère J. Cancers des VADS – Progrès en cancérologie. Paris : Doin ; 1986.

[13] de Raucourt D, Rame JP, Le Pennec D, Jacob J, Rivière A, Louis Y, et al. Intérêt carcinologique de la surveillance à long terme des carcinomes des VADS - in B. Luboinski. Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ? Paris : EDK ; 1999.

[14] Jortay A, Bisschop P. Grille de surveillance post-thérapeutique pour les cancers des Voies aéro digestives supérieures – in Luboinski B. Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ? Paris : EDK ; 1999.

[15] Hayashi T, Ito J, Taira S, Katsura K. The usefulness of follow-up sonography in the detection of subsequent cervical lymph node metastasis in patients with stage I/II tongue carcinoma. Oral Radiol 2002 ; 18(1) : 1–7.

[16] Yuasa K, Kawazu T, Kunitake N, Uehara S, Omagari J, Yoshiura K, et al. Sonography for the detection of cervical lymph node metastases among patients with tongue cancer : Criteria for early detection and assessment of follow-up examination intervals. Am J Neuroradiol 2000 ; 21(6) : 1127–32.

[17] Kaneko S, Yoshimura T, Ikemura K, Shirasuna K, Kusukawa J, Ohishi M, et al. Primary neck management among patients with cancer of the oral cavity without clinical nodal metastases : A decision and sensitivity analysis. Head Neck 2002 ; 24(6) : 582–90.

[18] Van den Brekel MW, Castelijns JA, Reitsma LC, Leemans CR, van der Waal I, Snow GB. Outcome of observing the N0 neck using ultrasonographic-guided cytology for follow-up. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999 ; 125(2) : 153–6.

[19] Szmeja Z, Wierzbicka M, Kordylewska M. The value of ultrasound examination in preoperative neck assessment and in early diagnosis of nodal recurrences in the follow-up of patients operated for laryngeal cancer. Eur Arch Otol 1999 ; 256(8) : 415–7.

[20] Hermans R, Pameijer FA, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM. Laryngeal or hypopharyngeal squamous cell carcinoma : can follow-up CT after definitive radiation therapy be used to detect local failure earlier than clinical examination alone ? Radiology 2000 ; 214(3) : 683–7.

[21] Preda L, Dore R, Benazzo M, Occhini A, Giulio GD, Fianza AL, et al. The role of computed tomography in the preoperative assessment and follow-up of oromandibular reconstruction with microvascular osteomyocutaneous free flaps. Dentomaxillofac Radiol 1999 ; 28(6) : 338–43.

[22] Marandas P, Marandas N. La surveillance des patients traités pour un cancer cervico-facial, FMC n° 5. Bull Cancer 2000 ; 5 : 49–53.

[23] FNCLCC. Standards, Options et Recommandations pour l'utilisation de la TEP FDG en cancérologie. 2002. http://www.fnclcc.fr.

[24] Goerres GW, Schmid DT, Bandhauer F, Huguenin PU, Von Schulthess GK, Schmid S, et al. Positron Emission Tomography in the Early Follow-up of Advanced Head and Neck Cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004 ; 130(1) : 105–9.

[25] Lawson G, Lonneux M, Die C, Keghian J, Gilain V, Remacle M. La tomographie par émission de positrons (TEP) au 18-fluorodésoxyglucose (18-FDG) pour la détection des récidives et secondes localisations des cancers de la sphère ORL - In Luboinski B. Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ? Paris : EDK ; 1999. p. 115–20.

[26] Lapela M, Eigtved A, Jyrkkiö S, Grénman R, Kurki T, Lindholm P, et al. Experience in qualitative and quantitative FDG PET in follow-up of patients with suspected recurrence from head and neck cancer. Eur J Cancer 2000 ; 36 : 858–67.

[27] Kapoor V, Fukui MB, McCook BM. Role of 18FFDG PET/CT in the treatment of head and neck cancers : posttherapy evaluation and pitfalls. AJR Am J Roentgenol 2005 ; 184 : 589–97.

[28] Tombu S, Paulus P, Moreau P, Rigo P. La tomographie par émission de positrons au 18-FDG dans le suivi des carcinomes épidermoides des VADS - in Luboinski B. Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ? Paris : EDK ; 1999. p. 110–4.

[29] Colavolpe N, Fakhry E, Guedj L, Tessonnier M, Zanaret O. Mundler TEP au 18-FDG et cancers ORL : récidive et surveillance post-thérapeutique. Médecine Nucléaire 2008 ; 32 : 399–408.

[30] Morton RP, Hay KD, Macann A. On completion of curative treatment of head and neck cancer : why follow up? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004 ; 12 : 142–6.

[31] Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. Radiology 2004 ; 231 : 305–32.

[32] Terhaard CH, Bongers V, van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/pharyngeal cancer. Head Neck 2001 ; 23 : 933–41.

[33] Bourguet P, Groupe de Travail SOR. Recommandations pour la pratique clinique : standards, options et recommandations 2003

pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG (TEP-FDG) en cancérologie. Bull Cancer 2003 ; 90 : 67–79.

[34] Lonneux M, Lawson G, Ide C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. Laryngoscope 2000 ; 110 : 1493–7.

[35] Conessa C, Clement P, Foehrenbach H, Maszelin P, Verdalle P, Kossowski M, et al. Intérêt de la tomographie par émission de positons dans le suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 2001 ; 122 : 253–8.

[36] McGuirt WF, Greven K, Williams 3rd. D, Keyes Jr. JW, Watson N, Cappellari JO, et al. PET scanning in head and neck oncology : a review. Head Neck 1998 ; 20 : 208–15.

[37] Abgral R, Querellou S, Potard G, Le Roux P-Y, Le Duc-Pennec A, Marianowski R, et al. Intérêt de la tomographie par émission de positons (TEP) au 18FDG dans le suivi des patients traités pour carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) en rémission clinique'. Médecine Nucléaire April 2009 ; 33(4) : 193–200.

[38] Keski-Säntti H, Mustonen T, Schildt J, Saarilahti K, Mäkitie AA. FDG-PET/CT in the Assessment of Treatment Response after Oncologic Treatment of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Clin Med Insights Ear Nose Throat 2014 Aug 19 ; 7 : 25–9.

[39] Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer 1992 ; 28(2-3) : 426–30.

[40] Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2001 ; 258(4) : 177–83.

[41] Snow GB. Follow-up in patients treated for head and neck cancer : How frequent, how thorough and for how long ? Eur J Cancer 1992 ; 28(2-3) : 315–6.

[42] O Meara WP, Thiringer JK, Johnstone PAS. Follow-up of head and neck cancer patients post-radiotherapy. Radiother Oncol 2003 ; 66(3) : 323–6.

[43] Ritoe SC, Krabbe PF, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Verbeek AL, Marres HA. Value of routine follow-up for patients cured of laryngeal carcinoma. Cancer 2004 ; 101(6) : 1382–9.

[44] de Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense ? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994 ; 120(9) : 934–9.

[45] Kothari P, et al. The follow-up of patients with head and neck cancer : an analysis of 1,039 patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012 ; 268(8) : 1191–200.

[46] Jung YH, Song CM, Park JH. Efficacy of current regular follow-up policy after treatment for head and neck cancer : Need for individualized and obligatory follow-up strategy. Head Neck 2014 ; 36(5) : 715–21.

[47] de Raucourt D, Macé-Lesec'h J, Langlois C, Rajaoarimanana H, Henry-Amar M. Rame JP, Le Pennec D, Jacob J, Rivière A, Louis Y. Paris : EDK ; 1999.

[48] Gallo A, Manciocco V, Tropiano ML, Simonelli M, Marvaso V, D'Arcangelo E, et al. Prognostic value of resection margins in supracricoid laryngectomy. Laryngoscope 2004 ; 114(4) : 616–21.

[49] Flynn CJ, et al. The value of periodic follow-up in the detection of recurrences after radical treatment in locally advanced head and neck cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010 ; 22(10) : 868–73.

[50] O'Rorke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. Human papillomavirus related head and neck cancer survival : a systematic review and meta-analysis. Oral Oncol 2012 Dec ; 48(12):1191–201.

[51] Maxwell JH, Kumar B, Feng FY. Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. Clin Cancer Res 2010 ; 16(4) : 1226–35.

[52] Cooper J, Pajak T, Rubin P, Tupchony L, Brady L, Leibel S, et al. Second malignancies in patients who have head and neck cancer : incidence, effect on survival, and implications based on the RTOG experience. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1989 ; 17 : 449–56.

[53] Goodwin Jr. WJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract : when do the ends justify the means ? Laryngoscope 2000 ; 110 : 1–18.

[54] 1 Davidson J, Keane T, Brown D, Freeman J, Gullane P, Irish J, et al. Surgical salvage after radiotherapy for advanced laryngopharyngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997 Apr ; 123(4) : 420–4.

[55] Marchant FE, Lowry LD, Moffitt JJ, Sabbagh R. Current national trends in the posttreatment follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Am J Otolaryngol Head Neck Med Surg 1993 ; 14(2) : 88–93.

[56] Barry et collaborateurs. Modalités et fréquence de la surveillance des cancers épidermoïdes ORL– in B. Luboinski. Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ? In : Paris : EDK ; 1999. p. 94–6.

[57] Hermans R, Pameijer FA, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM. Laryngeal or hypopharyngeal squamous cell carcinoma : can follow-up CT after definitive radiation therapy be used to detect local failure earlier than clinical examination alone ? Radiology 2000 ; 214(3) : 683–7.

[58] Lapela M, Eigtved A, Jyrkkio S, Grenman R, Kurki T, Lindholm P, et al. Experience in qualitative and quantitative FDG PET in follow-up of patients with suspected recurrence from head and neck cancer. Eur J Cancer 2000 ; 36(7) : 858–67.

[59] Tombu S, Paulus P, Moreau P, Rigo P. La tomographie par émission de positrons au 18-FDG dans le suivi des carcinomes épidermoïdes des VADS - in Luboinski B. Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ? Paris : EDK ; 1999. p. 110–4.

[60] Lawson G, Lonneux M, Die C, Keghian J, Gilain V, Remacle M. La tomographie par émission de positrons (TEP) au 18-fluorodésoxyglucose (18-FDG) pour la détection des récidives et secondes localisations des cancers de la sphère ORL - In Luboinski B. Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ? Paris : EDK ; 1999. p. 115–20.

[61] Beswick DM, Gooding WE, Johnson JT, Branstetter BF. 4th Temporal patterns of head and neck squamous cell carcinoma recurrence with positron-emission tomography/computed tomography monitoring. Laryngoscope 2012 ; 122 : 1512–7.

[62] Abgral R, Querellou S, Potard G, Le Roux PY, Le Duc-Pennec A, Marianovski R, et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up ? J Nucl Med 2009 ; 50 : 24–9.

[63] Kim JW, Roh JL, Kim JS, et al. (18)F-FDG PET/CT surveillance at 3-6 and 12 months for detection of recurrence and second primary cancer in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Br J Cancer 2013 ; 109(12) : 2973–9.

[64] Robin P, Abgral A, Valette G, et al. Diagnostic performance of FDG PET/CT to detect subclinical HNSCC recurrence 6 months after the end of treatment. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015 Jan ; 42(1) : 72–8.

[65] Gupta T, Master Z, Kannan S, Agarwal JP, Ghsoh-Laskar S, Rangarajan V, et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer : a systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011 ; 38(11) : 2083–95.

[66] Di Martino E, Sellhaus B, Hausmann R, Minkenberg R, Lohmann M, Westhofen M. Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer. J Laryngol Otol 2002 ; 116(10) : 831–8.

[67] Schwartz LH, Ozsahin M, Ni Zhang Ghua, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, et al. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. Cancer 1994 ; 74(7) : 1933–8.

[68] Leon X, Gras JR, Perez A, Rodriguez J, De Andres L, Orus C, et al. Hypothyroidism In Patients Treated With Total Laryngectomy. A Multivariate Study. Arch Otorhinolaryngol 2002 ; 259(4) : 193–6.

[69] Moore C. Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx, and larynx. A continuing study. JAMA 1971 Oct 25 ; 218(4) : 553–8.

[70] Murakami S, Hashimoto T, Noguchi T, Hazamada S, Uchida Y, Suzuki M, et al. Dis The utility of endoscopic screening for patients with esophageal or head and neck cancer. Esophagus 1999 ; 12(3) : 186–90.

[71] Haughey BH, Arfken CL, Gates GA, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer : The case for an endoscopic screening protocol. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992 ; 101(2) : 105–12.

[72] Grau JJ, Cuchi A, Traserra J, Firvida JL, Arias C, Blanch JL, et al. Follow-up study in head and neck cancer : Cure rate according to tumor location and stage. Oncology Switzerland 1997 ; 54(1) : 38–42.

[73] Barbone F, Franceschi S, Talamini R, Barzan L, Franchin G, Favero A, et al. A follow-up study of determinants of second tumor and metastasis among subjects with cancer of the oral cavity, pharynx, and larynx. J Clin Epidemiol 1996 ; 49(3) : 367–72.

[74] McGarry GW, Makenzie K, Peria samy P, McGurk F, Gatehouse S. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer : the implications for follow-up. Clin Otolaryngol 1992 ; 17 : 558–62.

[75] Morris, L.G., Sikora AG, Patel SG et al., Second primary cancers after an index head and neck cancer : subsite-specific trends in the era of human papillomavirus associated oropharyngeal cancer. J Clin Oncol. 29(6) : p. 739-46.

[76] Xu CC, Biron VL, Puttagunta BK, Seikaly H. HPV status and second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Otolaryngol Head Neck Surg 2013 ; 42 : 36.

[77] Peck BW, Dahlstrom KR, Gan SJ, Caywood W, Li G, Wei Q, et al. Low risk of second primary malignancies among never smokers with human papillomavirus-associated index oropharyngeal cancers. Head Neck 2013 ; 35 : 794–9.

[78] Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. New Engl J Med 2004 ; 350(19) : 1945–52.

[79] Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK ; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup.

[80] Pignon JP, Hill C. Meta-analyses of randomised clinical trials in oncology. Lancet Oncol 2001 ; 2(8) : 475–82. .Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004 ; 350(19) : 1937–44.

[81] Narayana A, Vaughan AT, Fisher SG, Reddy SP. Second primary tumors in laryngeal cancer : results of long-term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 ; 42(3) : 557–62.

[82] Warren S, Gates O. Multiples primary malignant tumors : a survey of the literature and statistical study. Am J Cancer 1932 ; 16 : 1358–414.

[83] Haughey BH, Arfken CL, Gates GA, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer : The case for an endoscopic screening protocol. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992 ; 101(2) : 105–12.

[84] Schwartz LH, Ozsahin M, Ni Zhang Ghua, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, et al. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. Cancer 1994 ; 74(7) : 1933–8.

[85] Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer 1992 ; 28(2- 3) : 426–30.

[86] Di Martino E, Sellhaus B, Hausmann R, Minkenberg R, Lohmann M, Westhofen M. Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer. J Laryngol Otol 2002 ; 116(10) : 831–8.

[87] Narayana A, Vaughan AT, Fisher SG, Reddy SP. Second primary tumors in laryngeal cancer : results of long-term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 ; 42(3) : 557–62.

[88] Traserra J, Arias C, Gomas J, Sabater F, Cuchi A. Métastases à distance provenant de tumeurs du larynx et de l'hypopharynx. Rev Laryngol 1989 ; 110 : 267–71.

[89] Nilssen ELK, Murthy P, Mc Clymont L, Danholm S. Radiological staging of the chest and abdomen in head and neck squamous cell carcinoma – are computed tomography and ultrasound necessary ? J Laryngol Otol 1999 ; 113 : 152–4.

[90] Barbone F, Franceschi S, Talamini R, Barzan L, Franchin G, Favero A, et al. A follow-up study of determinants of second tumor and metastasis among subjects with cancer of the oral cavity, pharynx, and larynx. J Clin Epidemiol 1996 ; 49(3) : 367–72.

[91] Day G, Blot W, Shore J, Schoenberg J, Kohler B, Greenberg R, et al. Second cancer following oral and pharyngeal cancer :patient's characteristics and survival patterns oral oncol. Eur J Cancer 1994 ; 30 : 381–6.

[92] Jovanovica A, van der Tol I, Schulten E, Kostense P, de Vries N, Snow G, et al. Risk of multiple primary tumors following oral squamous cell carcinoma. Int J Cancer 1994 ; 56 : 320–3.

[93] Jovanovicb A, van der Tol I, Schulten E, Kostense P, de Vries N, Snow G, et al. Second respiratory and upper digestive tract cancer following oral squamous cell carcinoma oral oncol. Eur J Cancer 1994 ; 30B : 225–9.

[94] Sturgis EM, Miller RH. Second primary malignancies in the head and neck cancer patient. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995 ; 104(12) : 946–54.

[95] Dhooge I, De Vos M, Cauwenberge Van. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer/results of a prospective study and future perspectives. Laryngoscope 1998 ; 108 : 250–6.

[96] de Raucourt D, Rame JP, Le Pennec D, Jacob J, Rivière A, Louis Y, et al. Intérêt carcinologique de la surveillance à long terme des carcinomes des VADS - in B. Luboinski. Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ? Paris : EDK ; 1999.

[97] Cooney TR, Poulsen MG. Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer ? Arch Otolaryngol 1999 ; 125(4) : 379–82.

[98] Tincani AJ, Brandalise N, Altemani A, Scanavini RC, Valerio JBM, Lage HT, et al. Diagnosis of superficial esophageal cancer and dysplasia using endoscopic screening with a 2 % lugol dye solution in patients with head and neck cancer. Head Neck 2000 ; 22(2) : 170–4.

[99] Pasche P, Pellissier S, Gloor E, Monnier P. Apport de la cytologie œsophagienne et bronchique dans le suivi des cancéreux O.R.L. Acta Endoscopica 1991 ; 21 : 631–40.

[100] Winzenburg SM, Niehans GA, George E, Daly K, Adams GL. Basaloid squamous carcinoma : a clinical comparison of two types with poorly differentiated squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 1998 ; 119 : 471–5.

[101] Soriano E, Faure C, Lantuejoul S, Reyt E, Bolla M, Brambilla E, et al. Course and prognosis of basaloid squamous celle carcinome of the head and neck : a case-control study of 62 patients. Eur J Cancer 2008 ; 44 : 244–50.

[102] Marchant FE, Lowry LD, Moffitt JJ, Sabbagh R. Current national trends in the posttreatment follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Am J Otolaryngol 1993 ; 14(2) : 88–93.

[103] Scherübl H, Von Lampe B, Faiss S, Daeubler P, Bohlmann P, Plath T, et al. Screening for œsophageal neoplasia in patients with head and neck cancer. Br J Cancer 2002 ; 86(2) : 239–43.

[104] Bertrand B, Barnabe D, Devars F, Aouadi A, Benallah A, Bonichon F, et al. intérêt de scintigraphie osseuse et de l'échographie hépatique dans la détection de métastases infra-cliniques en cancérologie ORL. J F ORL 1995 ; 44(2) : 93–6.

[105] Merino OR, Lindberg RD, Fletcher GH. An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer 1977 ; 40 : 145–51.

[106] Troell RJ, Terris DJ. Detection of metastases from head and neck cancers. Laryngoscope 1995 ; 105 : 247–50.

[107] de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. Laryngoscope 2000 ; 110 : 397–401.

[108] Calhoun KH, Fulmer P, Weiss R, Hokanson JA. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. Laryngoscope 1994 ; 104(10) : 1199–205.

[109] de Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994 ; 120(9) : 934–9.

[110] Goerres GW, Schmid DT, Bandhauer F, Huguenin PU, Von Schulthess GK, Schmid S, et al. Positron Emission Tomography in the Early Follow-up of Advanced Head and Neck Cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004 ; 130(1) : 105–9.

[111] Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2001 ; 258(4) : 177–83.

[112] Lo WL, Kao SY, Chi LY, Wong YK, Chang RCS. Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy : Factors affecting survival. J Oral Maxillofac Surg 2003 ; 61(7) : 751–8.

[113] Probert JC, Thompson RW, Bagshaw MA. Patterns of spread of distant metastases in head and neck cancer. Cancer 1974 ; 33 : 127–33.

[114] Grau JJ, Cuchi A, Traserra J, Firvida JL, Arias C, Blanch JL, et al. Follow-up study in head and neck cancer : Cure rate according to tumor location and stage. Oncology Switzerland 1997 ; 54(1) : 38–42.

[115] Ferlito A, Buckley JG, Rinaldo A, Mondin V. Screening tests to evaluate distant metastases in head and neck cancer. ORLJotorhinolaryngol relar Spec 2001 ; 63(4) : 208–11.

[116] Johnson JT. Proposal of standardization on screening tests for detection of distant metastases from head and neck cancer. ORL 2001 ; 63(4) : 256–8.

[117] Leemans CR, Tiwani R, Nanta JJP, van der Waal I, Snow GB. Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. Cancer 1993 ; 70 : 452–6.

[118] Warner GC, Cox GJ. Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer. J Otolaryngol 2003 ; 32(2) : 107–9.

[119] Katayama A, et al. Expressions of matrix metalloproteinases in early-stage oral suamous cell carcinoma as predictive indicators for tumor metastases and prognosis. Clin Cancer Res 2004 ; 10 : 634–40.

[120] Ritoe SC, Krabbe PF, Jansen MM, Festen J, Joosten FB, Kaanders JH, et al. Screening for second primary lung cancer after treatment of laryngeal cancer. Laryngoscope 2002 ; 112 : 2002–8.

[121] Lam S, Palcic B. Autofluorescence Bronchoscopy in the Detection of Squamous Metaplasia and Dysplasia in Current and Former Smokers. J Nat Cancer Inst 1999 ; 91 : 561–3.

[122] Moro-Sibilot D, Milleron B. Dépistage des cancers bronchiques. Rev Mal Respir 2002 ; 19 : 707–15.

[123] Strauss G, Sugarbaker D. Chest X-ray screening improves outcome in lung cancer a reappraisal of randomized trials on lung cancer screening. Chest 1995 ; 107 : 270–9.

[124] Salomaa ER, Liippo K, Taylor P, Palmgren J, Haapakoski J, Virtamo J, et al. Prognosis of patients with lung cancer found in a single chest radiograph screening. Chest 1998 ; 114 : 1514–8.

[125] Frost J, Ball W, Levin M, Tockman M, Baker R, Carter D, et al. Early lung cancer detection : results off the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. Am Rev Resp Dis 1984 ; 130 : 5549–54.

[126] Flehinger B, Melamed M, Zaman M, Heelan R, Perchick W, Martini N. Early lung cancer detection : results off the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the memorial Sloan-Kettering study. Am Rev Respir Dis 1984 ; 130 : 555–60.

[127] Shimizu N, Ando A, Teramoto S, Moritani Y, Nishii K. Outcome of patients with lung cancer detected via mass screening as compared to those presenting with symptoms. J Surg Oncol 1992 ; 50 : 7–11.

[128] Naruke T, Kuroishi T, Suzuki T, Ikeda S. Comparative study of survival of screen- detected compared with symptom-detected lung cancer cases. Semin Surg Oncol 1993 ; 9 : 80–4.

[129] Satoh H, Ishikawa H, Yamashita Y, Naito T, Takahashi H, Kamma H, et al. Outcome of patients with lung cancer detected by mass screening versus presentation with symptoms. Anticancer Res 1997 ; 17:2293–6.

[130] Kubik A, Polak J. Lung cancer detection results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. Cancer 1986 ; 57 : 2427–37.

[131] Shah SI, Applebaum EL. Lung cancer after head and neck cancer : Role of chest radiography. Laryngoscope 2000 ; 110 : 2033–6.

[132] O Meara WP, Thiringer JK, Johnstone PAS. Follow-up of head and neck cancer patients post-radiotherapy. Radiother Oncol 2003 ; 66(3) : 323–6.

[133] Ritoe SC, Krabbe PF, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Verbeek AL, Marres HA. Value of routine follow-up for patients cured of laryngeal carcinoma. Cancer 2004 ; 101(6) : 1382–9.

[134] Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. Lancet 1998 ; 351 : 1242–5.

[135] Sone S, Li F, Yang ZG, Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. Br J Radiol 2000 ; 73 : 137–45.

[136] Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Moriyama N, Naruke T, Ohmatsu H, et al. Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. Cancer 2000 ; 89 : 2485–8.

[137] Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuiness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project : overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999 ; 354 : 99–105.

[138] Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, et al. Early lung cancer action project initial findings on repeat screening. Cancer 2001 ; 92 : 153–9.

[139] The national Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung cancer mortality with low dose computed tomographic screening. N Eng J Med 2011 ; 365 : 395–409.

[140] The national Lung Screening Trial Research Team. Results of initial low-dose computed tomographic screening fon lung cancer. N Eng J Med 2013 ; 368 : 1980–91.

[141] Fu C, Liu Z, Zhu F, Li S, Jiang L. A meta-analysis : is low-dose computed tomography a superior method for risky lung cancers screening population ? Clin respire J 2014 Oct 13 ; 10.111:CRJ.12222.

[142] Wood DE, Eapen GA, Ettinger DS, et al. Lung cancer screening. J Natl Compr Canc Netw 2012 ; 10 : 240–65.

[143] American Lung Association. Report on Lung Cancer Screening. Providing Guidelines on Lung Cancer Screening to Patients and Physicians. www.lung.org/finding-cures/research-news/new-screening-guidelines/lung-cancer-screening. pdf April 23, 2012.

[144] Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, et al. Screening for lung cancer : diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013 ; 143 : e78S–92S.

[145] Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, et al. Executive summary : diagnosis and management of lung cancer, 3rded : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013 ; 143 : 7S–37S.

[146] Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer : a systematic review. JAMA 2012 ; 307 : 2418–29.

[147] Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. J Thorac Cardiovasc Surg 2012 ; 144:33–8.

[148] Wender R, Fontham ET, Barrera Jr E, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. CA Cancer J Clin 2013 ; 63 : 107–17.

[149] Couraud S, Cortot AB, Greillier L, et al. From randomized trials to the clinic : is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French Intergroup (IFCT) and the Groupe d'Oncologie de Langue Francaise (GOLF). Ann Oncol 2012 ; 24 : 586–97.

[150] US Preventive Services Task Force. Screening for Lung Cancer : US Preventive Services Task Force Recommendation Statement (Draft).www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf13/lungcan/lungcandraftrec.htm July 30, 2013

[151] Girard N, Gounant V, Mennecier B, Greillier L, Cortot AB, Couraud S, et al. Le depistage Individual lung cancer screening in practice. Perspectives on the propositions from the multidisciplinary group of the Intergroupe francophone de cancerologie thoracique, the Societe d'imagerie thoracique and the Groupe d'oncologie de langue francaise. Rev Mal Respir 2014 ; 31(1) : 91–103.

[152] Kurie JM, Lee JS, Morice RC, Walsh GL, Khuri FR, Broxson A, et al. Autofluorescence bronchoscopy in the détection of squamous metaplasia and dysplasia in current and former smokers. J Nat Cancer Inst 1998 ; 90 : 991–5.

[153] Hirsch FR, Prindiville SA, Miller YE, Franklin WA, Dempsey EC, Murphy JR, et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions : a randomized study. J Nat Cancer Inst 2001 ; 93 : 1385–91.

[154] Bota S, Auliac JB, Paris C, Métayer J, Sesboüé R, Nouvet G, et al. Follow-up of bronchial precancerous lesions and carcinoma in situ using fluorescence endoscopy. Am J Respir Crit Care Med 2001 ; 164 : 1688–93.

[155] Häussinger K, Becker H, Stanzel F, Kreuzer A, Schmidt B, Strausz J, et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions : a European randomised controlled multicenter trial. Thorax 2005 ; 60 : 496–503.

[156] Atabek U, Mohit Tabatabai MA, Rush BF, Ohanian M, Rovelli P. Impact of esophageal screening in patients with head and neck cancer. Am Surg 1990 ; 56(5) : 289–92.

[157] Deleyiannis FWB, Weymuller Jr EA. Screening patients with head and neck cancer for esophageal cancer : A lack of adequate data. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998 ; 124(8) : 933.

[158] Pellanda A, Grosjean P, Leoni S, Mihaescu A, Monnier P, Pasche P. Abrasive esophageal cytology for the oncological follow-up of patients with head and neck cancer. Laryngoscope 1999 ; 109(10) : 1703–8.

[159] Ina H, Shibuya H, Ohashi I, Kitagawa M. The frequency of a concomitant early esophageal cancer in male patients with oral and oropharyngeal cancer. Screening results using Lugol dye endoscopy. Cancer 1994 ; 73(8) : 2038–43.

[160] Dubuc J, Legoux JL, Winnock M, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous cell carcinoma in high-risk patients : a prospective study conducted in 62 french endoscopy centers. Endoscopy 2006 ; 38 : 690–5.

[161] Muto M, Hironaka S, Nakane M, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. Gastrointest Endosc 2002 ; 56(4) : 517–21.

[162] Su YY, Chen WC, Chuang HC, Guo CS, Lin YT, Luo SD, et al. Effect of routine esophageal screening in patients with head and neck cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2013 ; 139(4) : 350–4.

[163] Kuraoka K, Hoshino E, Tsuchida T, Fujisaki J, Takahashi H, Fujita R. Early esophageal cancer can be detected by screening endoscopy assisted with narrow-band imaging (NBI). Hepatogastroenterology 2009 ; 56 : 63–6.

[164] Lee CT, Chang CY, Lee YC, et al. Narrow-band Imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. Endoscopy 2010 ; 42 : 613–9.

[165] Steele SR, Martin MJ, Mullenix OS, Crawwford JV, Cuadrado DS, Andersen CA. Focused High-Risk Population Screening For Carotid Arterial Stenosis After Radiation Therapy For Head And Neck Cancer. Am J Surg 2004 ; 187(5) : 594–8.

[166] Halak M, Fajer S, Ben-Meir H, Loberman Z, Weller B, Karmeli R. Neck Irradiation : A Risk Factor For Occlusive Carotid Artey Disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 2002 ; 23(4) : 299–302.

[167] Dubec JJ, Munk PL, Tsang V, et al. Carotid Atery Stenosis In Patients Who Have Undergone Radiation Therapy For Head And Neck Malignancy. Br J Radiol 1998 ; 71 : 872–5.

[168] Gujral DM, Chahal N, Senior R, et al. Radiation-induced carotid artery atherosclerosis. Radiother Oncol 2014 ; 110 : 31.

[169] Carmody BJ, Arora S, Avena R, et al. Accelerated Carotid Artery Desease After High Dose Head And Neck Radiotherapy: Is There A Role For Routine Carotid Duplex Surveillance ? J Vasc Surg 1999 ; 30 : 1045–51.

[170] Brown PD, Foote RL, McLaughlin MP, et al. A historical prospective cohort study of carotid stenosis after raduitherapy for head and neck malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 ; 63 : 1361–7.

[171] Elerding SC, Fernandez RN, Grotta JC, Lindberg RD, Causaty LC, McMurtey MJ. Carotid Artery Desease Following External Cervical Irradiation. Ann Surg 1982 ; 194 : 605–15.

[172] Dorresteijn LD, Kappelle AC, Boogerd W, et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on yhe neck in patients younger than 60 years. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 282.

[173] Haynes JC, Machtay M, Weber RS, et al. Relative risk of stroke in head and neck carcinoma patients treated with external cervival irradiation. Laryngoscope 2002 ; 112 : 1883.

[174] Scott AS, Parr LA, Johnstone PA. Risk of cerebrovascular events after neck and supraclavicular radiotherapy : a systemic review. Radiother Oncol 2009 ; 90 : 163.

[175] Kuten A, Lubochitski R, Fishman GA, et al. Postradiotherapy Hypothyroidism : Radiation Dose Response And Chemotherapeutic Radiosensitization At Less Than 40 Gy. J Surg Oncol 1996 ; 61 : 281–3.

[176] Sl Hancock, Mcdougall IR, Constine LS. Thyroid Abnormalities After Therapeutic External Radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 ; 31 : 1165–70.

[177] WU YH, Wang HM, Chen H, Lin CY, Yen-Chao, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients. Int J radiat Oncol Biol Phys 2010 ; 76 : 1133.

[178] Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferri EL, Hodgson SE, Young DC, Kunz AL, et al. Hypothyroidism After Treatment For Nonthyroid Head And Neck Cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000 ; 126(5) : 652–7.

[179] Gal RL, Gal TJ, Klotch DW, Cantor AB. Risk Factors Associated With Hypothyroidism After Laryngectomy. Otolaryngol Head Neck Surg 2000 ; 123(3) : 211–7.

[180] Leon X, Gras JR, Perez A, Rodriguez J, De Andres L, Orus C, et al. Hypothyroidism In Patients Treated With Total Laryngectomy. A Multivariate Study. Eur Arch Otorhinolaryngol 2002 ; 259(4) : 193–6.

[181] Colevas AD, Read R, Thornhill J, Adak S, Tishler R, Busse P, et al. Hypothyroidisme Incidence After Multimodality Treatment For Stage Iii And Iv Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 51(3) : 599–604.

[182] Tell R, Lundell G, Nilsson B, Sjodin H, Lewin F, Lewensohn R. Long-Term Incidence Of Hypothyroidism After Radiotherapy In Patients With Head-And-Neck Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 ; 60(2) : 395–400.

[183] Mercado G, Dj Adelstein, Jp Saxton, Secic M, Larto Ma, Lavertu P. Hypothyroidism : A Frequent Event After Radiotherapy And After Radiotherapy With Chemotherapy For Patients With Head And Neck Carcinoma. Cancer 2001 ; 95(3) : 673–4.

[184] Diaz R, Jaboin JJ, Morales Paliza M, Koehler E, Phillips JG, Stinson S, et al. Hypothyroidism as a consequence of intensity-modulated radiotharpy with concurrent taxane-based chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 ; 77(2) : 468.

[185] Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral Sequelae Of Head And neck radiotherpy. Crit Rev Oral Biol Med 2003 ; 14(3) : 199–212.

[186] Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J. Eisbruch A.radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 ; 76(3 Suppl) : S58.

[187] Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Sa Bhide, Clark C, et al. Parotid' sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT) : a phasemulticentre randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011 ; 12 : 127–36.

[188] Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma : initial report on a randomized controlled clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 ; 66 : 981–91.

[189] Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, et al. Three-dimensioal conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of head and neck : a randomized controlled trial. Radiother Oncol 2012 ; 104 : 343–8.

[190] Peng G, Wang T, Yang KY, Zhang S, Zhang T, Li Q, et al. A prospective randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharygeal carcinoma. Radiother Oncol 2012 ; 104 : 286–93.

[191] Marta GN, Silva V, Andrade carvalho H, de Arruda FF, Hanna SA, Gadia R, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer : Systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol 2014 ; 110 : 9–15.

[192] Horiot JC, Wambersie A. Prevention Of Caries And Osteoradionecrosis In Patients Irradiated I Oncology. Rev Belge Dent 1991 ; 46(3) : 72–8.

[193] Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies : management strategies and economic impact. Support Care Cancer 2010 ; 18 : 1061.

[194] Davies AN, Shorthose K. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; CD003782.

[195] Vissinkb A, Buriage FR, Spijkervet FKL, Jansma J, Coppes RP. Prevention And Traitement Of The Consequences Of Head And Neck Radiotherapy. Crit Rev Oral Biol Med 2003 ; 14(3) : 213–25.

[196] Randall P, Morton K, Hay D, Macann A. On Completion Of Curative Treatment Of Head And Neck Cancer : Why Follow Up ? Otolaryngol Head Neck Surgery 2004 ; 12 : 142–6.

[197] Page RC, Beck JD. Risk Assessemest For Periodontal Disease. Int Dent J 1997 ; 47(2) : 61–87.

[198] Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Late Toxicity Results Of The Gortec 94-01 Randomized Trial Comparing Radiotherapy With Concomitant Radiochemotherapy For Advanced-Srage Oropharynx Carcinoma : Comparison Of Lent/Soma, Rtog/Eortc, And Nci-Ctc Scoring System. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2003 ; 55(1) : 93–8.

[199] Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer : likely contributions of both dental care and improved dose distributions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 ; 68 : 396, niveau.

[200] Chaux-Borard AG, Gourmet R, Montbarbon X, Bodard S, Breton. Extractions dentaires en territoire irradié. Rev Stomatol Chir Maxillofac 2004 ; 105(5) : 269–73.

[201] Moore S, Burke MC, Fenlon MR, Banerjee A. The role of the general dental practitioner in managing the oral care of head and neck oncology patients. Dent Update 2012 ; 39(10) : 694–702.

[202] Harrison JS, Dale RA, Haveman CW, Reding SW. Oral Complications In Radiation Therapy. Gen Dent 2003 ; 6 : 552–60.

[203] Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, et al. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. Support Care Cancer 2010 ; 18 : 1033.

[204] Dijkstra PU, Kalk WW, Roodenburg JL. Trismus in head and neck oncology : a systematic review. Oral Oncol 2004 ; 40(9) : 879–89.

[205] Melchers LJ, Van Weert E, Beurskens CH, et al. Exercise adherence in patients with trismus due to head and neck oncology : a qualitative study into the use of the Therabite. Int J Oral Maxillofac Surg 2009 ; 38 : 947.

[206] Shulman DH, Shipman B, Willis FB. Treating trismus with dynamic splinting : a cohort, case series. Adv Ther 2008 ; 25 : 9.

[207] Stubblefield MD, Manfield L, Riedel ER. A preliminary report on the efficacy of a dynamic jaw opening device (dynasplint trismus system) as part of the multimodal treatment of trismus in patients with head and neck cancer. Arch Phys Med Rehabil 2010 ; 91 : 1278.